

RICHTLINIE 2003/63/EG DER KOMMISSION**vom 25. Juni 2003****zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel****(Text von Bedeutung für den EWR)**

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel⁽¹⁾, geändert durch die Richtlinie 2002/98/EG⁽²⁾ insbesondere auf Artikel 120,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Für jedes Humanarzneimittel, das auf dem Gemeinschaftsmarkt in Verkehr gebracht werden soll, muss von einer zuständigen Behörde eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt werden. Voraussetzung für die Erlangung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen ist die Vorlage eines Antragsdossiers, das alle Angaben und Unterlagen in Bezug auf die Ergebnisse der mit diesem Arzneimittel durchgeführten Prüfungen und Versuche beinhaltet.
- (2) Die detaillierten wissenschaftlichen und technischen Vorgaben des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG sind an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt und insbesondere an eine Vielzahl neuer Anforderungen, die sich aus neueren Rechtsvorschriften ergeben, anzupassen. Gestaltung und Inhalt des Dossiers des Zulassungsantrags müssen verbessert werden, um die Bewertung und bessere Nutzung bestimmter, für mehrere Arzneimittel geltender Teile des Dossiers zu erleichtern.
- (3) Im Rahmen der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) wurde 2000 eine Einigung über die Bereitstellung eines harmonisierten Formats und einer einheitlichen Terminologie für das Gemeinsame Technische Dokument erzielt und damit ein homogener Aufbau und Gestaltung des Dossiers des Zulassungsantrags für Humanarzneimittel erreicht. So sollten einheitliche Anforderungen an das Dossier des Zulassungsantrags eingeführt werden, um das Gemeinsame Technische Dokument unverzüglich umsetzen zu können.
- (4) Die einheitlichen Anforderungen an das Dossier des Zulassungsantrags (harmonisiertes Format) sollten unabhängig vom Verfahren der Zulassung für jede Art von Humanarzneimittel gelten. Einige Arzneimittel weisen jedoch so spezifische Merkmale auf, dass nicht alle

Anforderungen eingehalten werden können. Um dieser besonderen Sachlage Rechnung zu tragen, sollte eine vereinfachte Form der Vorlage der Unterlagen vorgesehen werden.

- (5) Die Unbedenklichkeit biologischer Arzneimittel ist von der Strenge der Kontrollen ihrer Ausgangsstoffe abhängig. Welche Anforderungen bei der Prüfung der Eignung von Spendern und bei der Testung gespendeten Ausgangsmaterials für aus Plasma gewonnene Arzneimittel zu erfüllen sind, ist in der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG festgelegt. Die Änderung betrifft Artikel 109 der Richtlinie 2001/83/EG. Aus Plasma gewonnene Arzneimittel sind im eigentlichen Sinne biologische Arzneimittel, deren Herstellung auf einem sorgfältigen Umgang mit menschlichem Plasma als Ausgangsmaterial beruht. Angesichts der Tatsache, dass das gleiche Plasmamaterial meist für mehrere Arzneimittel eingesetzt wird und dementsprechend ein erheblicher Teil des Dossiers des Zulassungsantrags auf eine große Zahl anderer Dossiers für vollkommen andere aus Plasma gewonnene Arzneimittel zutreffen kann, ist es sinnvoll, ein neues System einzurichten, das auf die Vereinfachung der Genehmigungsverfahren und späterer Änderungen von aus Plasma gewonnenen Humanarzneimitteln ausgerichtet ist. Zu diesem Zweck sollte das Konzept der Plasma-Stammdokumentation eingeführt werden, das vor allem die Möglichkeit bietet, das in den Mitgliedstaaten vorhandene Fachwissen zu vereinigen und mittels Koordinierung durch die EMEA zu einer einzigen Bewertung zu kommen.. Die Plasma-Stammdokumentation sollte ein eigenständiges Dokument darstellen, das nicht zu den Bestandteilen des Dossiers des Zulassungsantrags gehört und eine harmonisierte und verbesserte Kontrolle der einschlägigen Angaben zum Ausgangsmaterial für die Herstellung von aus Plasma gewonnenen Arzneimitteln ermöglicht. Das System der Plasma-Stammdokumentation sollte auf einem zweistufigen Bewertungsverfahren basieren. Die erste Stufe betrifft die Bewertung der Plasma-Stammdokumentation auf Gemeinschaftsebene, in deren Ergebnis für jede Plasma-Stammdokumentation eine Bescheinigung über die Einhaltung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften ausgestellt wird, die alle zuständigen nationalen Behörden berücksichtigen müssen, was sie von einer nochmaligen Bewertung entbindet. Die zweite Stufe betrifft die Bewertung des Antragsdossiers für das Fertigprodukt (aus Plasma gewonnene Arzneimittel), im Hinblick auf den geänderten Teil der Plasma-Stammdokumentation (die die beiden entschei-

⁽¹⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

⁽²⁾ ABl. L 33 vom 8.2.2003, S. 30.

denden inhaltlichen Elementen, d. h. Herkunft des Plasmas und Qualität/Unbedenklichkeit des Plasmas enthält). Für diese Aufgabe bleibt weiterhin die Behörde zuständig, die zuerst die Genehmigung für das Inverkehrbringen des aus Plasma gewonnenen Arzneimittels erteilt hatte.

(6) Im Fall von Humanimpfstoffen kann dasselbe Antigen in mehreren Arzneimitteln (Impfstoffen) enthalten sein, so dass jede Änderung im Hinblick auf dieses spezielle Antigen Auswirkungen auf mehrere Vakzine haben kann, für die eine Genehmigung auf der Grundlage verschiedener Verfahren erteilt wurde. Um die bestehenden Verfahren zur Beurteilung von solchen Impfstoffen zu vereinfachen, sollte ein neues System eingeführt werden, das auf dem Konzept einer Impfantigen-Stammdokumentation basiert. Dies sollte gleichermaßen für die Erteilung einer Erstzulassung wie für spätere Änderungen, die aufgrund von Änderungen im Herstellungsprozess und bei der Prüfung einzelner in kombinierten Impfstoffen enthaltenen Antigenen erfolgen müssen, gelten. Durch die Impfantigen-Stammdokumentation wird es möglich, das in den Mitgliedstaaten vorhandene Fachwissen zu vereinigen und mittels Koordinierung durch die EMEA zu einer einzigen Bewertung des betreffenden Impfantigens zu kommen. Die Impfantigen-Stammdokumentation sollte einen eigenständigen Teil des Dossiers des Zulassungsantrags bilden und alle einschlägigen Angaben zu den biologischen und chemischen Merkmalen eines bestimmten Antigens umfassen, das als Wirkstoff in einem oder mehreren kombinierten Impfstoffen enthalten ist.

(7) Das System der Impfantigen-Stammdokumentation sollte auf einem zweistufigen Bewertungsverfahren basieren: Erstens eine Bewertung der Impfantigen-Stammdokumentation auf Gemeinschaftsebene, in deren Ergebnis für jede Impfantigen-Stammdokumentation eine Bescheinigung über die Einhaltung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften ausgestellt wird, die alle zuständigen nationalen Behörden berücksichtigen müssen, was sie von einer nochmaligen Bewertung entbindet; zweitens eine Bewertung des Antragsdossiers des Fertigarzneimittels (kombinierter Impfstoff), das die geänderten Angaben zum modifizierten Antigen enthält. Für diese Aufgabe ist die Behörde zuständig, die die Genehmigung für das Inverkehrbringen des kombinierten Impfstoffs erteilt hat.

(8) Pflanzliche Arzneimittel unterscheiden sich erheblich von konventionellen Arzneimitteln, da automatisch ein Zusammenhang mit der speziellen Beschaffenheit von pflanzlichen Stoffen und Zubereitungen hergestellt wird. Daher sollten für diese Produkte spezifische Anforderungen im Hinblick auf die einheitlichen Anforderungen für die Zulassung festgelegt werden.

(9) Die Behandlung verschiedener erworbener und ererbter krankhafter Funktionsstörungen beim Menschen erfordert neuartige Therapieansätze, die auf der Entwicklung von biotechnologischen Verfahren beruhen. Dazu gehört auch die Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapieverfahren, bei denen verschiedene mittels Gentransfer erzeugte Biomoleküle (Gentherapeutika) und manipulierte oder verarbeitete Zellen (Zelltherapeutika) als Wirkstoffe eine zentrale Rolle spielen.

(10) Soweit ihre Wirkung im Wesentlichen auf metabolische, physiologische und immunologische Wege zur Wiederherstellung, Korrektur oder Änderung physiologischer Funktionen beim Menschen zurückzuführen ist, stellen diese neuartigen komplexen Therapeutika eine neue Kategorie biologischer Arzneimittel im Sinne der Artikel 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG dar. Aus wissenschaftlicher und technischer Sicht sollten die jetzt schon für diese Arzneimittel geltenden allgemeinen Grundsätze spezifiziert werden. Außerdem sollten spezifische Anforderungen im Hinblick auf die einheitlichen Anforderungen für die Zulassung festgelegt werden.

(11) Die Richtlinie 2001/83/EG sollte entsprechend geändert werden.

(12) Die Maßnahmen in dieser Richtlinie stehen im Einklang mit der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Artikel 1

Die Richtlinie 2001/83/EG wird wie folgt geändert:

a) In Artikel 22 Absatz 2 wird „Teil 4 Abschnitt G“ ersetzt durch:
„Teil II Punkt 6“;

b) Anhang I wird durch den Wortlaut des Anhangs dieser Richtlinie ersetzt.

Artikel 2

Die Mitgliedstaaten setzen die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften in Kraft, um dieser Richtlinie bis spätestens 31. Oktober 2003 nachzukommen. Sie unterrichten die Kommission unverzüglich davon.

Wenn die Mitgliedstaaten diese Vorschriften erlassen, nehmen sie in den Vorschriften selbst oder bei deren amtlicher Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug. Sie regeln die Einzelheiten dieser Bezugnahme.

Diese Richtlinie gilt ab 1. Juli 2003.

Artikel 3

Diese Richtlinie tritt am dritten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Brüssel, den 25. Juni 2003.

Artikel 4

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Im Namen der Kommission

Erkki LIIKANEN

Mitglied der Kommission

ANHANG

Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG wird ersetzt durch:

„ANHANG I

ANALYTISCHE, TOXIKOLOGISCH-PHARMAKOLOGISCHE UND ÄRZTLICHE ODER KLINISCHE VORSCHRIFTEN UND NACHWEISE ÜBER VERSUCHE MIT ARZNEIMITTELN

INHALTSVERZEICHNIS

Einführung und allgemeine Grundlagen	52
Teil I: Standardanforderungen an einen Zulassungsantrag	53
1. Modul 1: Administrative Angaben	53
1.1. Inhaltsverzeichnis	53
1.2. Antragsformular	53
1.3. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Beschriftung und Packungsbeilage	54
1.3.1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels	54
1.3.2. Beschriftung und Packungsbeilage	54
1.3.3. Modelle (Mock-ups) und Muster	54
1.3.4. In den Mitgliedstaaten bereits genehmigte Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels	54
1.4. Angaben zu den Sachverständigen	54
1.5. Spezifische Anforderungen an unterschiedliche Antragsarten	55
1.6. Umweltverträglichkeitsprüfung	55
2. Modul 2: Zusammenfassungen	55
2.1. Gesamtinhaltsverzeichnis	56
2.2. Einführung	56
2.3. Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität	56
2.4. Präklinische Übersicht	56
2.5. Klinische Übersicht	56
2.6. Präklinische Zusammenfassung	57
2.7. Klinische Zusammenfassung	57
3. Modul 3: Chemische, pharmazeutische und biologische Informationen zu Arzneimitteln, die chemische und/oder biologische Wirkstoffe enthalten	57
3.1. Format und Präsentation	57
3.2. Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen	60
3.2.1. Wirkstoff(e)	61

3.2.1.1.	Allgemeine Informationen und Informationen über die Ausgangs- und Rohstoffe	61
3.2.1.2.	Herstellungsprozess des Wirkstoffs/der Wirkstoffe	62
3.2.1.3.	Charakterisierung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe	63
3.2.1.4.	Kontrolle des Wirkstoffs/der Wirkstoffe	63
3.2.1.5.	Referenzstandards oder -materialien	63
3.2.1.6.	Behältnis und Verschlussystem des Wirkstoffs	63
3.2.1.7.	Stabilität des Wirkstoffs/der Wirkstoffe	63
3.2.2.	Fertigarzneimittel	63
3.2.2.1.	Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels	63
3.2.2.2.	Pharmazeutische Entwicklung	64
3.2.2.3.	Herstellungsprozess des Fertigarzneimittels	65
3.2.2.4.	Kontrolle der Hilfsstoffe	66
3.2.2.5.	Kontrolle des Fertigarzneimittels	66
3.2.2.6.	Referenzstandards oder -materialien	67
3.2.2.7.	Behältnis und Verschluss des Fertigarzneimittels	67
3.2.2.8.	Haltbarkeit des Fertigarzneimittels	67
4.	Modul 4: Prähilfliche Berichte	67
4.1.	Format und Präsentation	67
4.2.	Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen	68
4.2.1.	Pharmakologie	69
4.2.2.	Pharmakokinetik	69
4.2.3.	Toxikologie	70
5.	Modul 5: Berichte über klinische Studien	71
5.1.	Format und Präsentation	71
5.2.	Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen	72
5.2.1.	Berichte über biopharmazeutische Studien	74
5.2.2.	Berichte über Studien zur Pharmakokinetik unter Einsatz von menschlichem Biomaterial	75
5.2.3.	Berichte über pharmakokinetische Studien am Menschen	75
5.2.4.	Berichte über pharmakodynamische Studien am Menschen	75
5.2.5.	Berichte über Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit	76
5.2.5.1.	Berichte über kontrollierte klinische Studien zur angegebenen Indikation	76
5.2.5.2.	Berichte über unkontrollierte klinische Studien, Berichte über Analysen der Daten aus mehr als einer Studie und weitere Berichte über klinische Studien	76
5.2.6.	Erfahrungsberichte nach dem Inverkehrbringen	76
5.2.7.	Prüfbögen und Datenblätter	76

Teil II: Spezifische Zulassungsanträge und Anforderungen	77
1. Allgemeine medizinische Verwendung	77
2. Arzneimittel, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichen	78
3. Unter besonderen Umständen erforderliche zusätzliche Angaben	78
4. Biologische Arzneimittel, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichen	78
5. Fixe Kombinationen	79
6. Unterlagen bei Anträgen unter aussergewöhnlichen Umständen	79
7. Gemischte Zulassungsanträge	79
 Teil III: Besondere Arzneimittel	80
1. Biologische Arzneimittel	80
1.1. Aus Plasma gewonnene Arzneimittel	80
1.2. Vakzine	82
2. Radiopharmazeutika und ihre Vorstufen	83
2.1. Radiopharmazeutika	83
2.2. Vorstufen von Radiopharmazeutika zum Zweck der radioaktiven Markierung	84
3. Homöopathische Arzneimittel	85
4. Pflanzliche Arzneimittel	86
5. Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drugs)	87
 Teil IV: Arzneimittel für neuartige Therapien	88
1. Gentherapeutika (Human und Xenogen)	88
1.1. Vielfalt der Gentherapeutika	88
1.2. Besondere Anforderungen zu Modul 3	89
2. Somatische Zelltherapeutika (Human und Xenogen)	90
3. Besondere Anforderungen zu Modul 4 und 5 bei Gen- und Zelltherapeutika (human und xenogen)	92
3.1. Modul 4	92
3.2. Modul 5	92
3.2.1. Studien über die Pharmakologie und Wirksamkeit beim Menschen	93
3.2.2. Unbedenklichkeit	93
4. Spezifische Erklärung zu Arzneimitteln für die Xenotransplantation	94

Einführung und allgemeine Grundlagen

- (1) Die Angaben und Unterlagen, die einem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 8 und Artikel 10 Absatz 1 beiliegen müssen, sind entsprechend den Anforderungen dieses Anhangs vorzulegen und müssen sich an den Leitlinien orientieren, die die Kommission unter folgendem Titel veröffentlicht hat: Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft, Band 2B, Mitteilung an die Antragsteller, Humanarzneimittel, Struktur und Inhalt des Antrags, Common Technical Document (CTD).
- (2) Die Angaben und Unterlagen sind in Form von fünf Modulen vorzulegen: Modul 1 enthält die spezifischen administrativen Daten für die Europäische Gemeinschaft, Modul 2 enthält Zusammenfassungen zur Qualität, Prälklinik und Klinik, Modul 3 enthält chemische, pharmazeutische und biologische Informationen, Modul 4 enthält präklinische Berichte und Modul 5 enthält Berichte über klinische Studien. Durch diesen Aufbau wird ein einheitliches Format für alle Gebiete der ICH⁽¹⁾ (Europäische Gemeinschaft, Vereinigte Staaten, Japan) erreicht. Diese fünf Module sind unter strenger Einhaltung des Formats, des Inhalts und des Nummerierungssystems vorzulegen, die in Band 2B der vorstehend genannten Mitteilung an die Antragsteller in allen Einzelheiten ausgeführt werden.
- (3) Der für die Europäische Gemeinschaft spezifische Antragsaufbau nach dem CTD gilt für sämtliche Zulassungsanträge jeglicher Art, ungeachtet des jeweiligen Verfahrens (zentralisiertes Verfahren, gegenseitige Anerkennung oder nationale Zulassung) und unabhängig davon, ob sie auf einem vollständigen oder einem verkürzten Antragsverfahren beruhen. Ebenso gilt er für alle Arten von Arzneimitteln, darunter auch neue chemische Stoffe, Radiopharmazeutika, Plasmaderivate, Impfstoffe, pflanzliche Arzneimittel usw.
- (4) Bei der Zusammenstellung des Zulassungsantrages sollten die Antragsteller auch die wissenschaftlichen Leitlinien für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Humanarzneimitteln berücksichtigen, die vom Ausschuss für Arzneispezialitäten (Committee for Proprietary Medicinal Products — CPMP) verabschiedet und von der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (European Medicine Evaluation Agency — EMEA) veröffentlicht wurden; dies gilt ebenso für die übrigen Leitlinien der Gemeinschaft im Arzneimittelbereich, die die Kommission in den einzelnen Bänden der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht hat.
- (5) Hinsichtlich der qualitätsbezogenen Teile (chemische, pharmazeutische und biologische Informationen) des Dossiers sind alle Monografien und die allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs maßgeblich.
- (6) Beim Herstellungsprozess sind die Anforderungen der Richtlinie 91/356/EWG der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel⁽²⁾ sowie die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis einzuhalten, die die Kommission in Band 4 der Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht hat.
- (7) Der Antrag muss sämtliche Informationen enthalten, die für die Beurteilung des betreffenden Arzneimittels relevant sind, unabhängig davon, ob sie für das Arzneimittel günstig oder ungünstig ausfallen. Insbesondere sind auch alle relevanten Einzelheiten etwaiger unvollständiger oder abgebrochener pharmako-toxikologischer oder klinischer Versuche oder Prüfungen mit dem Arzneimittel und/oder abgeschlossener Prüfungen bezüglich therapeutischer Indikationen, die nicht unter den Antrag fallen, anzugeben.
- (8) Bei allen klinischen Prüfungen, die innerhalb der Europäischen Gemeinschaft durchgeführt werden, sind die Anforderungen der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln⁽³⁾ einzuhalten. Damit bei der Beurteilung eines Antrags auch jene klinischen Prüfungen berücksichtigt werden, die außerhalb der Europäischen Gemeinschaft für solche Arzneimittel vorgenommen werden, die für die Verwendung innerhalb der Gemeinschaft bestimmt sind, sind die Konzeption dieser Prüfungen sowie ihre Durchführung und die Berichterstattung darüber hinsichtlich der Grundsätze der guten klinischen Praxis und der Ethik an Grundsätzen auszurichten, die den Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG entsprechen. Sie sind im Einklang mit ethischen Grundsätzen auszuführen, wie sie beispielsweise in der Deklaration von Helsinki wiedergegeben sind.

⁽¹⁾ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Internationale Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln).

⁽²⁾ ABl. L 193 vom 17.7.1991, S. 30.

⁽³⁾ ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

(9) Präklinische (pharmako-toxikologische) Studien sind nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis durchzuführen, die in der Richtlinie 87/18/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen⁽¹⁾ sowie in der Richtlinie 88/320/EWG des Rates über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP)⁽²⁾ festgelegt sind.

(10) Die Mitgliedstaaten gewährleisten zudem, dass alle Versuche an Tieren gemäß der Richtlinie 86/609/EWG des Rates vom 24. November 1986 zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere durchgeführt werden.

(11) Um die Nutzen-Risiko-Bewertung zu überwachen, ist der zuständigen Behörde jede neue Information, die nicht im ursprünglichen Antrag enthalten ist, sowie jede Information aus der Pharmakovigilanz vorzulegen. Nachdem eine Zulassung erteilt wurde, ist den zuständigen Behörden jede Änderung der Daten im Dossier entsprechend den Vorschriften der Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003⁽³⁾ und (EG) Nr. 1085/2003⁽⁴⁾ der Kommission, in ihrer geltenden Fassung, oder gegebenenfalls entsprechend einzelstaatlichen Vorschriften sowie entsprechend den Anforderungen, die die Kommission in Band 9 der *Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft* veröffentlicht hat, vorzulegen.

Der vorliegende Anhang ist in vier Teile untergliedert:

- Teil I enthält eine Beschreibung des Antragsformulars, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung, der Packungsbeilage und der Anforderungen an die Präsentation von vollständigen Anträgen (Module 1 bis 5).
- Teil II enthält die Ausnahmen bei „spezifischen Anträgen“, d. h. bei allgemeiner medizinischer Verwendung, bei im Wesentlichen gleichen Arzneimitteln, bei fixen Kombinationen, bei ähnlichen biologischen Arzneimitteln, bei Zulassungen unter außergewöhnlichen Bedingungen und bei gemischten Anträgen (teils mit wissenschaftlicher Bibliografie, teils mit eigenen Studien).
- Teil III befasst sich mit den „besonderen Anforderungen an Anträge“ für biologische Arzneimittel (Plasma-Stammdokumentation, Impfanten-Stammdokumentation), Radiopharmazeutika, homöopathische und pflanzliche Arzneimittel und Arzneimittel für seltene Leiden.
- Teil IV regelt die Anträge bei „Arzneimitteln für neuartige Therapien“ und enthält besondere Anforderungen für Gentherapeutika (unter Einsatz autologer oder allogener menschlicher Systeme oder auch xenogener Systeme) und für Zelltherapeutika menschlichen oder tierischen Ursprungs, und xenogenen Produkten, die für die Transplantation bestimmt sind.

TEIL I

STANDARDANFORDERUNGEN AN EINEN ZULASSUNGSAНTRAG

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVE ANGABEN

1.1. Inhaltsverzeichnis

Für die Module 1 bis 5 des eingereichten Antrages ist ein vollständiges Inhaltsverzeichnis vorzulegen.

1.2. Antragsformular

Für das Arzneimittel, auf das sich der Antrag bezieht, sind sein Name und der Name des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) sowie die Darreichungsform, die Art der Anwendung, die Stärke und die Art des Behältnisses, einschließlich der Packungsgröße, anzugeben.

⁽¹⁾ ABl. L 15 vom 17.1.1987, S. 29.

⁽²⁾ ABl. L 145 vom 11.6.1988, S. 35.

⁽³⁾ Siehe Seite 1 dieses Amtsblatts.

⁽⁴⁾ Siehe Seite 24 dieses Amtsblatts.

Es sind der Name und die Anschrift des Antragstellers, der Name und die Anschrift der Hersteller und der Standorte, die an den einzelnen Herstellungsphasen beteiligt sind, (einschließlich des Herstellers des Fertigprodukts und des Herstellers/der Hersteller des Wirkstoffs/der Wirkstoffe) sowie gegebenenfalls der Name und die Anschrift des Importeurs anzugeben.

Der Antragsteller gibt an, um welche Art von Antrag es sich handelt und welche Muster gegebenenfalls beigelegt werden.

Den administrativen Daten sind Abschriften der in Artikel 40 festgelegten Herstellungserlaubnis sowie eine Liste der Länder, in denen bereits eine Zulassung erteilt wurde, Abschriften aller von den Mitgliedstaaten genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels gemäß Artikel 11 und schließlich eine Liste von Ländern, in denen ein Antrag gestellt wurde, beizufügen.

Wie anhand des Antragsformulars zu erkennen ist, muss der Antragsteller u. a. ausführliche Angaben zu folgenden Punkten machen: das Arzneimittel, auf das sich der Antrags bezieht, die Rechtsgrundlage des Antrags, der vorgeschlagene Zulassungsinhaber und der/die Hersteller, der Status als Arzneimittel für seltene Leiden, die wissenschaftliche Beratung und das pädiatrische Entwicklungsprogramm.

1.3. **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage**

1.3.1. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*

Der Antragsteller muss eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gemäß Artikel 11 vorschlagen.

1.3.2. *Etikettierung und Packungsbeilage*

Es ist ein Textvorschlag für die Etikettierung auf der Primärverpackung und auf der äußeren Umhüllung sowie für die Packungsbeilage vorzulegen. Dabei sind die verbindlichen Auflagen, die in Titel V über die Etikettierung von Humanarzneimitteln (Artikel 63) und über die Packungsbeilage (Artikel 59) aufgeführt sind, in allen Punkten einzuhalten.

1.3.3. *Modelle (mock-ups) und Muster*

Der Antragsteller muss für die Primärverpackung, die äußere Umhüllung, die Beschriftung und die Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels Muster und/oder Modelle vorlegen.

1.3.4. *In den Mitgliedstaaten bereits genehmigte Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels*

Den administrativen Daten des Antragsformulars sind gegebenenfalls Abschriften aller in den Mitgliedstaaten bereits genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels gemäß Artikel 11 und 21 sowie eine Liste der Länder, in denen bereits ein Antrag gestellt wurde, beizufügen.

1.4. **Angaben zu den Sachverständigen**

Gemäß Artikel 12 Absatz 2 müssen die Sachverständigen ihre Anmerkungen zu den Angaben und Unterlagen, aus denen der Antrag besteht, insbesondere zu den Modulen 3, 4 und 5 (chemische, pharmazeutische und biologische Dokumentation, präklinische Dokumentation bzw. klinische Dokumentation) in ausführlichen Berichten vorlegen. Dabei wird von den Sachverständigen verlangt, dass sie sich mit den kritischen Fragen hinsichtlich der Qualität des Arzneimittels und der an Tieren und Menschen durchgeführten Untersuchungen befassen und alle Daten aufzeigen, die für die Bewertung sachdienlich sind.

Um diesen Auflagen gerecht zu werden, sind eine Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität, ein präklinischer Überblick (Daten aus Untersuchungen an Tieren) und ein klinischer Überblick vorzulegen, die in Modul 2 des Antrags enthalten sein müssen. Modul 1 muss eine von den Sachverständigen unterzeichnete Erklärung enthalten, in der ihr Ausbildungsprofil und ihre Berufserfahrung knapp beschrieben sind. Die Sachverständigen müssen über die geeignete fachliche oder berufliche Befähigung verfügen. Es ist anzugeben, welches berufliche Verhältnis zwischen Sachverständigem und Antragsteller besteht.

1.5. Spezifische Anforderungen an unterschiedliche Antragsarten

Die spezifischen Anforderungen an unterschiedliche Antragsarten werden in Teil II dieses Anhangs behandelt.

1.6. Umweltverträglichkeitsprüfung

Zulassungsanträge müssen gegebenenfalls eine zusammenfassende Beurteilung möglicher Umweltgefährdungen durch die Verwendung und/oder Beseitigung des Arzneimittels sowie Vorschläge für geeignete Beschriftungen enthalten. Es ist auch auf eine Umweltgefährdung in Verbindung mit der Freisetzung von Arzneimitteln einzugehen, die genetisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne von Artikel 2 der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates⁽¹⁾ enthalten bzw. aus solchen bestehen.

Die einschlägigen Angaben zur Umweltgefährdung müssen in Form einer Anlage zu Modul 1 vorliegen.

Diese Angaben sind entsprechend der Richtlinie 2001/18/EG zu machen und es sind dabei sämtliche von der Kommission in Verbindung mit der Umsetzung dieser Richtlinie veröffentlichten Leitfäden zu berücksichtigen.

Die Angaben umfassen:

- eine Einführung,
- eine Abschrift aller schriftlicher Zustimmungen für die absichtliche Freisetzung des/der GVO in die Umwelt zu Forschungs- und Entwicklungszwecken gemäß Teil B der Richtlinie 2001/18/EG,
- die gemäß den Anhängen II bis IV der Richtlinie 2001/18/EG erforderlichen Angaben einschließlich der angewandten Nachweis- und Bestimmungsmethoden und des GVO-Codes sowie alle weiteren Angaben über den GVO oder das Arzneimittel, die für die Beurteilung der Umweltverträglichkeit von Bedeutung sind,
- einen Bericht über die gemäß den Bestimmungen des Anhangs II der Richtlinie 2001/18/EG durchgeführte Umweltverträglichkeitsprüfung auf der Grundlage der in den Anhängen III und IV derselben Richtlinie genannten Angaben,
- eine unter Berücksichtigung aller vorstehend genannten Informationen und der Umweltverträglichkeitsprüfung erstellte Schlussfolgerung, in der eine zweckmäßige Strategie für das Risikomanagement vorgeschlagen wird, die einen Plan für die Überwachung nach dem Inverkehrbringen umfasst und alle besonderen Angaben nennt, welche für den fraglichen GVO und das betreffende Arzneimittel in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage erscheinen müssen,
- geeignete Maßnahmen zur Information der Öffentlichkeit.

Ferner müssen darin eine datierte Unterschrift des Verfassers, Angaben zu seinem Ausbildungsprofil und zu seiner Berufserfahrung sowie eine Erklärung darüber, welche Verbindung zwischen Verfasser und Antragsteller besteht, enthalten sein.

2. MODUL 2: ZUSAMMENFASSUNGEN

Zweck dieses Moduls ist es, die chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten, die präklinischen und klinischen Daten, die jeweils Gegenstand von Modul 3, 4 bzw. 5 des Antrages sind, zusammenzufassen und zudem die in Artikel 12 dieser Richtlinie beschriebenen Berichte/Übersichten vorzulegen.

Kritische Fragen sind aufzugreifen und zu analysieren. Es sind Zusammenfassungen des Sachverhalts, u. a. auch in Tabellenformat, vorzulegen. Diese Berichte müssen Querverweise auf die Tabellenformate oder die Angaben in der Hauptdokumentation enthalten, die in Modul 3 (chemische, pharmazeutische und biologische Dokumentation), Modul 4 (präklinische Dokumentation) und Modul 5 (klinische Dokumentation) vorliegt.

(1) ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1.

Die in Modul 2 enthaltenen Informationen sind entsprechend dem Format, Inhalt und Nummerierungssystem vorzulegen, die in Band 2B der Mitteilung an die Antragsteller ausgeführt wurden. In Bezug auf die Übersichten und Zusammenfassungen sind die hier aufgeführten wesentlichen Grundsätze und Anforderungen einzuhalten:

2.1. **Gesamtinhaltsverzeichnis**

Modul 2 muss ein Inhaltsverzeichnis der in den Modulen 2 bis 5 vorgelegten wissenschaftlichen Unterlagen enthalten.

2.2. **Einführung**

Es sind Angaben zur pharmakotherapeutischen Gruppe, Wirkungsweise und vorgeschlagenen klinischen Verwendung der Arzneimittel, für die der Zulassungsantrag gestellt wird, zu machen.

2.3. **Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität**

Eine Übersicht über die Informationen bezüglich der chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten ist in Form einer Zusammenfassung der pharmazeutischen Qualität vorzulegen.

Auf entscheidende kritische Parameter und Fragen hinsichtlich qualitätsbezogener Aspekte ist ebenso hinzuweisen wie auf die Begründung, falls von den einschlägigen Leitlinien abgewichen wurde. Dieses Dokument deckt sich in Erfassungsbereich und Aufbau mit den entsprechenden ausführlichen Daten, die unter Modul 3 vorgelegt werden.

2.4. **Präklinische Übersicht**

Hier ist eine integrierte kritische Einschätzung der anhand von Tierversuchen oder in vitro Versuchen vorgenommenen präklinischen Bewertung des Arzneimittels erforderlich. Dies umfasst auch eine Erörterung und Begründung der Prüfstrategie und einer etwaigen Abweichung von den einschlägigen Leitlinien.

Außer bei biologischen Arzneimitteln gehört dazu auch die Beurteilung der Verunreinigungen und Abbauprodukte sowie ihrer möglichen pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen. Es ist ferner zu erörtern, welche Folgen etwaige Unterschiede in der Chiralität, in der chemischen Form und im Verunreinigungsprofil zwischen dem in den präklinischen Studien verwendeten Prüfpräparat und dem künftigen Handelspräparat haben.

Im Falle biologischer Arzneimittel ist die Vergleichbarkeit des in präklinischen und klinischen Studien verwendeten Materials mit dem künftigen Handelspräparat zu bewerten.

Für jeden neuartigen Hilfsstoff ist eine eigene Sicherheitsbewertung erforderlich.

Es ist zu bestimmen, welche Merkmale des Arzneimittels in den präklinischen Studien nachgewiesen wurden, und die Bedeutung der Erkenntnisse für die Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei dessen beabsichtigter klinischer Verwendung beim Menschen sind zu erörtern.

2.5. **Klinische Übersicht**

Die klinische Übersicht soll eine kritische Analyse der in der klinischen Zusammenfassung und in Modul 5 enthaltenen klinischen Daten bieten. Es ist der Ansatz für die klinische Entwicklung des Arzneimittels, einschließlich des kritischen Studiendesigns, der studienbezogenen Entscheidungen und der Studien-durchführung anzugeben.

Es ist ein kurzer Überblick über die klinischen Erkenntnisse, einschließlich wichtiger Einschränkungen sowie einer Nutzen-Risiko-Bewertung anhand der Ergebnisse der klinischen Studien, vorzulegen. Zudem ist zu interpretieren, inwiefern die Erkenntnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit die vorgeschlagene Dosis und die Zielindikationen untermauern, und zu bewerten, wie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und andere Vorgehensweisen es ermöglichen, den Nutzen zu optimieren und die Risiken zu kontrollieren.

Fragen hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, die während der Entwicklung auftraten, sowie ungelöste Fragen sind zu erläutern.

2.6. **Präklinische Zusammenfassung**

Die Ergebnisse der pharmakologischen, pharmakokinetischen und toxikologischen Studien, die an Tieren oder *in vitro* durchgeführt wurden, sind als Zusammenfassungen des Sachverhalts in Text- und Tabellenform in folgender Reihenfolge vorzulegen:

- Einführung,
- Pharmakologie: Zusammenfassung in Textform,
- Pharmakologie: Zusammenfassung in Tabellenform,
- Pharmakokinetik: Zusammenfassung in Textform,
- Pharmakokinetik: Zusammenfassung in Tabellenform,
- Toxikologie: Zusammenfassung in Textform,
- Toxikologie: Zusammenfassung in Tabellenform.

2.7. **Klinische Zusammenfassung**

Eine detaillierte, sachbezogene Zusammenfassung der in Modul 5 enthaltenen klinischen Daten über das Arzneimittel ist vorzulegen. Dies umfasst auch die Ergebnisse aller biopharmazeutischen Studien, der klinischen Studien zur Pharmakologie und der klinischen Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Es ist eine Übersichtsdarstellung der einzelnen Studien erforderlich.

Die zusammengefassten klinischen Informationen sind in folgender Reihenfolge vorzulegen:

- Zusammenfassung der Studien zur Biopharmazie und verwandter Analysemethoden,
- Zusammenfassung der klinischen Studien zur Pharmakologie,
- Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeitsstudien,
- Zusammenfassung der klinischen Unbedenklichkeitsstudien,
- Übersichtsdarstellungen der einzelnen Studien.

3. **MODUL 3: CHEMISCHE, PHARMAZEUTISCHE UND BIOLOGISCHE INFORMATIONEN ZU ARZNEIMITTELN, DIE CHEMISCHE UND/ODER BIOLOGISCHE WIRKSTOFFE ENTHALTEN**

3.1. **Format und Präsentation**

Modul 3 hat folgenden allgemeinen Aufbau:

- Inhaltsverzeichnis
- Gesamtheit der Daten
 - *Wirkstoff*

Allgemeine Angaben

- Nomenklatur
- Struktur
- Allgemeine Eigenschaften

Herstellung

- Hersteller
- Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen
- Materialkontrollen

- Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte,
- Prozessvalidierung und/oder -bewertung
- Entwicklung des Herstellungsprozesses

Charakterisierung

- Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale
- Verunreinigungen

Kontrolle des Wirkstoffs

- Spezifikation
- Analytische Verfahren
- Validierung der analytischen Verfahren
- Chargenanalysen
- Begründung der Spezifikation

Referenzstandards oder -materialien

Behältnis und Verschlusssystem

Stabilität

- Zusammenfassung und Schlussfolgerungen zur Stabilität
- Stabilitätsstudienprotokoll und –Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung
- Stabilitätssdaten
- *Fertigarzneimittel*

Beschreibung und Zusammensetzung des Arzneimittels

pharmazeutische Entwicklung

- Bestandteile des Arzneimittels
 - Wirkstoff
 - Hilfsstoffe
- Arzneimittel
 - Entwicklung der Formulierung
 - Zuschläge
 - physikalisch-chemische und biologische Eigenschaften
- Entwicklung des Herstellungsprozesses
- Behältnis und Verschlusssystem
- mikrobiologische Eigenschaften
- Kompatibilität

H e r s t e l l u n g

- Hersteller
- Chargenformel
- Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen
- Kontrollen kritischer Herstellungsschritte und Zwischenprodukte,
- Prozessvalidierung und/oder -bewertung

K o n t r o l l e d e r H i l f s s t o f f e

- Spezifikationen
- Analytische Verfahren
- Validierung der analytischen Verfahren
- Begründung der Spezifikationen
- Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft
- neuartige Hilfsstoffe

K o n t r o l l e d e s F e r t i g a r z n e i m i t t e l s

- Spezifikation(en)
- Analytische Verfahren
- Validierung der analytischen Verfahren
- Chargenanalysen
- Charakterisierung der Verunreinigungen
- Begründung der Spezifikation(en)

R e f e r e n z s t a n d a r d s o d e r - m a t e r i a l i e n**B e h ä l t n i s u n d V e r s c h l u s s s y s t e m****H a l t b a r k e i t**

- Zusammenfassung und Schlussfolgerungen zur Haltbarkeit
- Stabilitätsstudienprotokoll und -Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung
- Haltbarkeitsdaten
- *Anlagen*
 - Räumlichkeiten und Ausstattung (nur bei biologischen Arzneimitteln)
 - Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien
 - Hilfsstoffe
- *Zusatzangaben innerhalb der Europäischen Gemeinschaft*
 - Schema zur Prozessvalidierung für das Arzneimittel
 - Medizinprodukt
 - Eignungszertifikat(e)

- Arzneimittel, die Stoffe tierischer und/oder menschlicher Herkunft enthalten oder in deren Herstellungsprozess solche Stoffe verwendet werden (TSE-Verfahren)
- Literaturverweise

3.2. Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen

- (1) Die vorzulegenden chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten müssen sowohl hinsichtlich des Wirkstoffs/der Wirkstoffe als auch hinsichtlich des Fertigarzneimittels alle einschlägigen Angaben zu folgenden Punkten enthalten: Entwicklung, Herstellungsprozess, kennzeichnende Merkmale und Eigenschaften, Verfahren und Anforderungen zur Qualitätskontrolle, Haltbarkeit sowie eine Beschreibung von Zusammensetzung und Verpackung des Fertigarzneimittels.
- (2) Die vorzulegenden Informationen gliedern sich in zwei Hauptblöcke, wovon sich einer auf den/die Wirkstoff(e) und der andere auf das Fertigarzneimittel bezieht.
- (3) Dieses Modul muss zusätzlich ausführliche Informationen zu den Ausgangs- und Rohstoffen, die während der Herstellungsschritte des Wirkstoffs/der Wirkstoffe verwendet werden, und zu den Hilfsstoffen liefern, die in der Formulierung des Fertigarzneimittels verarbeitet werden.
- (4) Alle Verfahren und Methoden, die bei der Herstellung und Kontrolle des Wirkstoffs und des Fertigarzneimittels eingesetzt werden, sind hinreichend ausführlich zu beschreiben, so dass sie sich auf Aufforderung der zuständigen Behörde in Kontrolltests wiederholen lassen. Alle Prüfverfahren müssen dem zu dieser Zeit geltenden Stand der Technik entsprechen und validiert sein. Die Ergebnisse der Validierungsstudien sind anzugeben. Handelt es sich um Verfahren aus dem Europäischen Arzneibuch, ist diese Beschreibung durch den entsprechenden genauen Verweis auf die Monografie(n) und das/die allgemeine(n) Kapitel zu ersetzen.
- (5) Die Monografien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Stoffe, Zubereitungen und Darreichungsformen. Bezuglich anderer Stoffe kann jeder Mitgliedstaat die Einhaltung seines eigenen nationalen Arzneibuchs verlangen.

Wenn jedoch ein im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten aufgeführter Ausgangsstoff nach einer Methode zubereitet wurde, bei der möglicherweise Verunreinigungen zurückbleiben, die durch die Monografie dieses Arzneibuchs nicht abgedeckt sind, so muss auf diese Verunreinigungen hingewiesen und die zulässige Obergrenze angegeben werden; eine geeignete Prüfmethode ist zu beschreiben. Die zuständigen Behörden können von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen geeignete Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügt, um die Qualität der Ausgangsstoffe zu gewährleisten. Die zuständigen Behörden setzen die für das betreffende Arzneibuch zuständigen Behörden davon in Kenntnis. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels muss den Behörden des betreffenden Arzneibuchs alle Einzelheiten bezüglich der angeblichen Unzulänglichkeit und der zusätzlichen angewandten Spezifikation vorlegen.

Handelt es sich um Analyseverfahren aus dem Europäischen Arzneibuch, ist diese Beschreibung in den jeweiligen Abschnitten durch den entsprechenden genauen Verweis auf die Monografie(n) und das/die allgemeine(n) Kapitel zu ersetzen.

- (6) Falls sich eine Beschreibung der Ausgangs- und Rohstoffe, des Wirkstoffs/der Wirkstoffe oder des Hilfsstoffs/der Hilfsstoffe weder im Europäischen Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaats findet, kann die Übereinstimmung mit einer Monografie des Arzneibuchs eines Drittlandes akzeptiert werden. In solchen Fällen hat der Antragsteller eine Abschrift der Monografie zusammen mit der Validierung der in der Monografie enthaltenen Analyseverfahren und gegebenenfalls einer Übersetzung einzureichen.
- (7) Sind der Wirkstoff und/oder ein Roh- und Ausgangsstoff oder ein Hilfsstoff Gegenstand einer Monografie des Europäischen Arzneibuchs, so kann der Antragsteller bei der Europäischen Direktion für Arzneimittelqualität (EDQM — European Directorate for the Quality of Medicines) ein Eignungszertifikat beantragen, das im Falle der Erteilung in den betreffenden Abschnitt dieses Moduls aufgenommen wird. Derartige Bescheinigungen der Eignung der Monografie des Europäischen Arzneibuchs gelten als Ersatz für die maßgebenden Daten der entsprechenden Abschnitte, wie sie in diesem Modul beschrieben werden. Der Hersteller versichert dem Antragsteller schriftlich, dass das Herstellungsverfahren seit der Erteilung des Eignungszertifikats durch die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität (EDQM — European Directorate for the Quality of Medicines) geändert wurde.

(8) Bei einem klar definierten Wirkstoff trägt der Hersteller des Wirkstoffs oder der Antragsteller dafür Sorge, dass

- (i) eine eingehende Beschreibung des Herstellungsprozesses,
- (ii) die Qualitätskontrolle während der Herstellung und
- (iii) die Prozessvalidierung

als eigenes Dokument in Form einer Wirkstoff-Stammdokumentation (DMF) vom Hersteller des Wirkstoffs direkt an die zuständigen Behörden übermittelt wird.

In diesem Fall muss jedoch der Hersteller dem Antragsteller alle Daten liefern, die gegebenenfalls erforderlich sind, damit dieser die Verantwortung für das Arzneimittel übernehmen kann. Der Hersteller muss dem Antragsteller schriftlich bestätigen, dass er eine Einheitlichkeit der einzelnen Chargen gewährleistet und den Herstellungsprozess oder die Spezifikationen nicht verändert, ohne den Antragsteller darüber in Kenntnis zu setzen. Die einschlägigen Angaben und Unterlagen für den Antrag auf eine derartige Änderung sind den zuständigen Behörden vorzulegen; sie sind auch dem Antragsteller vorzulegen, wenn sie den öffentlichen Teil der Stammdokumentation betreffen.

(9) Zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs sind folgende speziellen Maßnahmen zu treffen (von Wiederkäuern stammende Materialien): Für jede Stufe des Herstellungsprozesses muss der Antragsteller nachweisen, dass die verwendeten Materialien mit den von der Kommission im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten und aktualisierten Hinweisen zur Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathitis tierischen Ursprungs im Einklang stehen. Der Nachweis der Übereinstimmung mit diesen Hinweisen kann erfolgen, indem entweder vorzugsweise ein Eignungszertifikat der einschlägigen Monografie des Europäischen Arzneibuchs vorgelegt wird, das von der Europäischen Direktion für die Arzneimittelqualität (EDQM) ausgestellt wurde, oder indem die wissenschaftlichen Daten vorgelegt werden, die diese Übereinstimmung belegen.

(10) In Bezug auf Fremd-Agenzien sind die Informationen zur Bewertung des Risikos einer möglichen Kontaminierung mit Fremd-Agenzien viraler und nicht-viraler Art sowohl entsprechend den einschlägigen Leitlinien als auch entsprechend der einschlägigen allgemeinen Monographie und dem allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs vorzulegen.

(11) Sämtliche speziellen Geräte und Anlagen, die auf irgendeiner Stufe des Herstellungsprozesses verwendet werden, sowie die Kontrollvorgänge im Zusammenhang mit dem Arzneimittel sind angemessen ausführlich zu beschreiben.

(12) Die CE-Kennzeichnung, die in den Rechtsvorschriften der Gemeinschaft für Medizinprodukte vorgeschrieben ist, ist falls zutreffend und erforderlich vorzulegen.

Besonderes Augenmerk ist auf die folgenden Einzelemente zu richten:

3.2.1. Wirkstoff(e)

3.2.1.1. Allgemeine Informationen und Informationen über die Ausgangs- und Rohstoffe

a) Es sind Informationen zur Nomenklatur des Wirkstoffs anzugeben, einschließlich des empfohlenen Internationalen Freinamens (INN), gegebenenfalls der Bezeichnung im Europäischen Arzneibuch und der chemischen Bezeichnung(en).

Es sind ferner die Strukturformel, einschließlich der relativen und absoluten Stereochemie, die Summenformel und die relative Molekularmasse anzugeben. Bei biotechnologischen Arzneimitteln ist gegebenenfalls die schematische Aminosäuresequenz und das relative Molekulargewicht anzugeben.

Eine Liste der physikalisch-chemischen und übrigen relevanten Eigenschaften des Wirkstoffs, einschließlich der biologischen Wirksamkeit bei biologischen Arzneimitteln, ist vorzulegen.

b) Für die Zwecke dieses Anhangs bedeutet Ausgangsstoff jedes Material, aus dem der Wirkstoff hergestellt oder extrahiert wird.

Bei biologischen Arzneimitteln, ist unter einem Ausgangsstoff jeder Stoff biologischen Ursprungs, wie Mikroorganismen, Organe und Gewebe sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs, Zellen oder Flüssigkeiten (einschließlich Blut oder Plasma) menschlichen oder tierischen Ursprungs und biotechnologische Zellgebilde (Zellsubstrate, rekombinant oder nicht, einschließlich Primärzellen), zu verstehen.

Ein biologisches Arzneimittel ist ein Arzneimittel, dessen Wirkstoff ein biologische Stoff ist. Ein biologischer Stoff ist ein Stoff, der biologischen Ursprungs ist oder aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt wird und zu dessen Charakterisierung und Qualitätsbestimmung physikalische, chemische und biologische Prüfungen und die Beurteilung des Produktionsprozesses und seiner Kontrolle erforderlich sind. Biologische Arzneimittel umfassen immunologische Arzneimittel, aus menschlichem Blut und Plasma gewonnene Arzneimittel entsprechend den Definitionen in Artikel 1 Absatz 4 und 10, Arzneimittel, die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen und die in Teil IV dieses Anhangs definierten Arzneimittel für neuartige Therapien.

Alle anderen zur Herstellung oder Extraktion des Wirkstoffs/der Wirkstoffe verwendeten Stoffe, aus denen dieser Wirkstoff jedoch nicht unmittelbar gewonnen wird, wie z. B. Reagenzien, Kulturnährböden, fetales Kälberserum, Additive und Puffer, die bei der Chromatografie zum Einsatz kommen, usw. werden als Rohstoffe bezeichnet.

3.2.1.2. Herstellungsprozess des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

- a) Mit seiner Beschreibung des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs geht der Antragsteller gleichzeitig eine Verpflichtung über die entsprechende Herstellung des Wirkstoffs ein. Um den Herstellungsprozess und die damit einhergehenden Kontrollen angemessen zu beschreiben, sind zweckdienliche Angaben, wie sie in den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien festgelegt sind, vorzulegen.
- b) Alle zur Herstellung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe benötigten Materialien sind in einer Liste aufzuführen, wobei anzugeben ist, auf welcher Stufe des Prozesses das jeweilige Material eingesetzt wird. Es sind Angaben zur Qualität und Kontrolle dieser Materialien zu machen. Ferner ist anhand von sachdienlichen Informationen nachzuweisen, dass die Materialien den ihrem Verwendungszweck entsprechenden Normen genügen.

Auch die Rohstoffe sind in einer Liste anzugeben und ihre Qualität und Kontrolle ist zu dokumentieren.

Es sind der Name, die Anschrift und die Zuständigkeit jedes Herstellers, einschließlich der Auftragnehmer, sowie jeder vorgeschlagene Produktionsstandort bzw. jede Anlage anzugeben, die bei der Herstellung und Prüfung beteiligt sind.

- c) Bei biologischen Arzneimitteln gelten folgende zusätzliche Anforderungen:

Die Herkunft und der Werdegang der Ausgangsstoffe sind zu beschreiben und zu dokumentieren.

In Bezug auf die speziellen Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs muss der Antragsteller nachweisen, dass der Wirkstoff den von der Kommission im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten und aktualisierten Hinweisen über die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathitis tierischen Ursprungs entspricht.

Beim Einsatz von Zellbänken ist nachzuweisen, dass die Zelleigenschaften bis zu der für die Produktion verwendeten Passagenzahl unverändert geblieben sind.

Saatgut, Zellbänke, Serum- oder Plasmapools und andere Materialien biologischen Ursprungs sowie nach Möglichkeit auch die Materialien, aus denen sie gewonnen wurden, sind auf Fremd-Agenzien zu prüfen.

Lässt sich das Auftreten potenziell pathogener Fremd-Agenzien nicht verhindern, ist das entsprechende Material nur dann zu verwenden, wenn durch die weitere Verarbeitung gesichert ist, dass sie entfernt und/oder unschädlich gemacht werden; dies ist zu validieren.

Die Produktion von Impfstoffen muss wann immer möglich auf einem Saatgut-System und auf bestehenden Zellbanken beruhen. Bei bakteriellen und viralen Impfstoffen sind die Eigenschaften des Erregers am Saatgut nachzuweisen. Zusätzlich ist bei Lebendimpfstoffen die Stabilität der Attenuierung am Saatgut nachzuweisen; erweist sich dieser Nachweis als unzureichend, ist die Attenuierung auch in der Produktionsphase nachzuweisen.

Bei aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnenen Arzneimitteln sind die Herkunft sowie die Kriterien und Verfahren für Gewinnung, Transport und Lagerung ihrer Ausgangsstoffe entsprechend den Vorschriften von Teil III dieses Anhangs zu beschreiben und zu dokumentieren.

Es sind auch die Einrichtungen und Anlagen zur Herstellung zu beschreiben.

- d) Die in jeder wichtigen Phase durchgeführten Prüfungen und ihre Akzeptanzkriterien, die Informationen über die Qualität und Kontrolle der Zwischenprodukte sowie die Prozessvalidierung und/oder die Evaluierungsstudien sind anzugeben.
- e) Lässt sich das Auftreten potenziell pathogener Fremd-Agenzien nicht verhindern, ist das entsprechende Material nur dann zu verwenden, wenn durch die weitere Verarbeitung gesichert ist, dass sie entfernt und/oder unschädlich gemacht werden; dies ist in dem Abschnitt über die Bewertung der viralen Unbedenklichkeit zu validieren.
- f) Eine Beschreibung und Erörterung aller wichtigen Veränderungen, die während der Entwicklung an dem Herstellungsprozess und/oder dem Herstellungsstandort des Wirkstoffs vorgenommen wurden, ist vorzulegen.

3.2.1.3. Charakterisierung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

Dazu sind die Daten bereitzustellen, aus denen die Struktur und weitere Merkmale des Wirkstoffs/der Wirkstoffe erkennbar werden.

Anhand eines physikalisch-chemischen und/oder immunologisch-chemischen und/oder biologischen Verfahrens ist eine Bestätigung der Wirkstoffstruktur vorzulegen und es sind Informationen zu Verunreinigungen anzugeben.

3.2.1.4. Kontrolle des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

Es sind ausführliche Angaben zu den Spezifikationen für die Routinekontrolle des Wirkstoffs/der Wirkstoffe zu machen, die Auswahl dieser Spezifikationen ist zu begründen und die Analyseverfahren und ihre Validierung sind anzugeben.

Es sind die Ergebnisse von Kontrollen vorzulegen, die an im Laufe der Entwicklung hergestellten Einzelchargen vorgenommen wurden.

3.2.1.5. Referenzstandards oder -materialien

Referenzzubereitungen und -standards sind anzugeben und ausführlich zu beschreiben. Wenn zutreffend, sind die im Europäischen Arzneibuch verzeichneten chemischen und biologischen Referenzmaterialien zu verwenden.

3.2.1.6. Behältnis und Verschlusssystem des Wirkstoffs

Es ist eine Beschreibung des Behältnisses und des Verschlusssystems (der Verschlusssysteme) und ihrer Spezifikationen vorzulegen.

3.2.1.7. Stabilität des Wirkstoffs/der Wirkstoffe

- a) Es ist zusammenzufassen, welche Studien durchgeführt wurden, welche Protokolle verwendet wurden und welche Ergebnisse aus den Studien gewonnen wurden.
- b) Die ausführlichen Ergebnisse der Stabilitätsstudien, einschließlich der Angaben zu den analytischen Verfahren, die zur Erlangung der Daten eingesetzt wurden, und der Validierung dieser Verfahren, sind in geeigneter Form vorzulegen.
- c) Es sind das Stabilitätsstudienprotokoll und die Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung vorzulegen.

3.2.2. Fertigarzneimittel

3.2.2.1. Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

Es ist eine Beschreibung des Fertigarzneimittels und seiner Zusammensetzung vorzulegen. Die Angaben umfassen auch die Beschreibung der Darreichungsform und Zusammensetzung, einschließlich aller Bestandteile des Fertigarzneimittels, ihrer Menge je Einheit und der Funktion der Bestandteile:

- des Wirkstoffs/der Wirkstoffe,
- der Die Bestandteile der Hilfsstoffe, unabhängig von ihrer Art oder der verwendeten Menge, einschließlich der Farb- und Konservierungsmittel, Adjuvantien, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Emulgatoren, Geschmacks- und Aromastoffe usw.,

- der äußereren Beschichtung des Arzneimittels (Kapseln, Gelatinekapseln, Suppositorien, Dragees, Filmtabletten, usw.), die dazu bestimmt sind, vom Patienten eingenommen oder ihm auf andere Weise verabreicht zu werden.
- Diese Angaben sind durch alle anderen sachdienlichen Daten über die Art des Behältnisses zu ergänzen, sowie gegebenenfalls über die Art seines Verschlusses; dazu gehören auch ausführliche Angaben zu den Vorrichtungen, mit denen das Arzneimittel angewandt oder verabreicht wird und die gemeinsam mit dem Arzneimittel abgegeben werden.

Als „allgemein gebräuchliche Bezeichnungen“, die bei der Beschreibung der Arzneimittelbestandteile zu verwenden sind, gelten, ungeachtet der Anwendbarkeit der übrigen Bestimmungen von Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe c):

- bei Stoffen, die im Europäischen Arzneibuch oder, falls in diesem nicht vorhanden, im nationalen Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten aufgeführt sind, der Haupttitel der jeweiligen Monografie, mit Verweis auf das betreffende Arzneibuch,
- bei anderen Stoffen der internationale Freiname (INN), der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlen wird, oder, falls nicht vorhanden, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung. Gibt es für einen Stoff keinen internationalen Freinamen bzw. keine genaue wissenschaftliche Bezeichnung, so ist er dadurch zu beschreiben, dass erklärt wird, wie und woraus er zubereitet wird, gegebenenfalls ergänzt durch weitere relevante Einzelheiten,
- bei Farbstoffen die Bezeichnung durch den „E“-Code, der ihnen durch die Richtlinie 78/25/EWG des Rates vom 12. Dezember 1977 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zwecke der Färbung hinzugefügt werden dürfen (1), und/oder durch die Richtlinie 94/36/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. Juni 1994 über Farbstoffe, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen (2), zugewiesen wurde.

Zur Angabe der „quantitativen Zusammensetzung“ des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) im Fertigarzneimittel ist es je nach vorliegender Darreichungsform erforderlich, die Menge jedes Wirkstoffs oder die Anzahl der Einheiten der biologischen Wirksamkeit entweder pro Dosierungseinheit oder pro Masse- bzw. Volumeneinheit zu nennen.

Wirkstoffe, die in Form von Mischungen oder Derivaten werden quantitativ durch ihre Gesamtmasse und — sofern erforderlich oder relevant — durch die Masse des aktiven Bestandteils im Molekül angegeben.

Für Arzneimittel, die einen Wirkstoff enthalten, für den in einem der Mitgliedstaaten erstmals ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt wird, ist die Zusammensetzung nach Menge eines Wirkstoffs als Salz oder Hydrat systematisch als Masse des aktiven Bestandteils des Moleküls anzugeben. Bei allen später in den Mitgliedstaaten genehmigten Arzneimitteln ist die mengenmäßige Zusammensetzung für denselben Wirkstoff in derselben Weise anzugeben.

Bei Stoffen, für die keine molekulare Bestimmung möglich ist, sind die Einheiten der biologischen Wirksamkeit anzugeben. Sofern die Weltgesundheitsorganisation eine internationale Einheit der biologischen Wirksamkeit festgelegt hat, ist diese zu verwenden. Falls keine internationale Einheit festgelegt wurde, sind die Einheiten der biologischen Wirksamkeit gegebenenfalls unter Verwendung der Einheiten des Europäischen Arzneibuchs so auszudrücken, dass sie eindeutig Aufschluss über die Wirksamkeit der Stoffe geben.

3.2.2.2. Pharmazeutische Entwicklung

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit den Angaben zu den Entwicklungsstudien, die durchgeführt wurden, um nachzuweisen, dass die Darreichungsform, die Formulierung, der Herstellungsprozess, das Verschlussystem für das Behältnis, die mikrobiologischen Eigenschaften und die Verwendungshinweise für den Verwendungszweck geeignet sind, der im Zulassungsantrag angegeben wurde.

Bei den in diesem Kapitel beschriebenen Studien handelt es sich nicht um die den Spezifikationen entsprechend durchgeführten routinemäßigen Kontrollprüfungen. Es sind jene entscheidenden Parameter der kennzeichnenden Formulierungs- und Prozessmerkmale anzugeben und zu beschreiben, die sich auf die Reproduzierbarkeit der Chargen, die Wirkungen und die Qualität des Arzneimittels auswirken können. Bei Angabe zusätzlicher Hilfsdaten ist gegebenenfalls auf die einschlägigen Kapitel von Modul 4 (Berichte über die präklinischen Studien) und von Modul 5 (Berichte über die klinischen Studien) des Antrages zu verweisen.

(1) ABl. L 11 vom 14.1.1978, S. 18.

(2) ABl. L 237 vom 10.9.1994, S. 13.

- a) Die Verträglichkeit des Wirkstoffs mit den Hilfsstoffen sowie die physikalisch-chemischen Schlusseigenschaften des Wirkstoffs, die sich auf die Wirkung des Fertigarzneimittels oder die gegenseitige Verträglichkeit verschiedener Wirkstoffe im Falle von Kombinationsprodukten auswirken, ist zu dokumentieren.
- b) Die Auswahl der Hilfsstoffe ist insbesondere hinsichtlich ihrer jeweiligen Funktion und Konzentration zu dokumentieren.
- c) Eine Beschreibung der Entwicklung des Fertigarzneimittels ist unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Art der Anwendung vorzulegen.
- d) Etwaige Zuschläge in der/den Formulierung(en) sind zu begründen.
- e) Soweit die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften betroffen sind, ist auf jeden für die Wirkung des Fertigarzneimittels relevanten Parameter einzugehen und dieses zu dokumentieren.
- f) Die Wahl und Optimierung des Herstellungsprozesses sowie die Unterschiede zwischen dem Herstellungsprozess (den Herstellungsprozessen) zur Erzeugung pivotaler klinischer Chargen und dem Herstellungsprozess, der zur Erzeugung des vorgeschlagenen Fertigarzneimittels verwendet wird, sind anzugeben.
- g) Die Eignung des Behältnisses und seines Verschlussystems für Lagerung, Transport und Verwendung des Fertigarzneimittels ist zu dokumentieren. Eine mögliche Wechselwirkung zwischen dem Arzneimittel und dem Behältnis ist gegebenenfalls zu berücksichtigen.
- h) In Bezug auf nicht-sterile und sterile Produkte müssen die mikrobiologischen Eigenschaften der Dosierungsform dem Europäischen Arzneibuch entsprechen und sind entsprechend dessen Bestimmungen zu dokumentieren.
- i) Um geeignete unterstützende Informationen für die Beschriftung bereitzustellen, ist die Verträglichkeit des Fertigarzneimittels mit dem/den Lösungsmittel(n) für die Rekonstitution bzw. mit den Dosierungsvorrichtungen zu dokumentieren.

3.2.2.3. Herstellungsprozess des Fertigarzneimittels

- a) Die Beschreibung des Herstellungsverfahrens, die dem Zulassungsantrag gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe d) beizufügen ist, ist so abzufassen, dass sie einen geeigneten Überblick über die Art der verwendeten Abläufe gestattet.

Zu diesem Zweck umfasst sie mindestens:

- die Nennung der einzelnen Herstellungsschritte einschließlich der Prozesskontrollen und der Akzeptanzkriterien, so dass bewertet werden kann, ob die bei der Herstellung der Darreichungsform eingesetzten Prozesse eventuell eine nachteilige Veränderung der Bestandteile bewirkt haben,
- bei kontinuierlicher Herstellung die ausführliche Angabe aller Vorkehrungen, die getroffen wurden, um die Homogenität des Fertigarzneimittels zu gewährleisten,
- die experimentellen Studien zur Validierung des Herstellungsprozesses, falls ein nicht der Norm entsprechendes Herstellungsverfahren eingesetzt wird oder dies für das Arzneimittel besondere Relevanz hat,
- bei sterilen Erzeugnissen ausführliche Angaben zum Sterilisierungsverfahren und/oder zum aseptischen Betrieb,
- eine ausführliche Angabe der Chargenzusammensetzung.

Es sind der Name, die Anschrift und die Zuständigkeit jedes Herstellers, einschließlich der Auftragnehmer, sowie jeder vorgeschlagene Produktionsstandort bzw. jede Anlage anzugeben, die bei der Herstellung und Prüfung beteiligt sind.

- b) Es sind zudem Angaben über die Prüfungen zur Produktkontrolle zu machen, die auf einer Zwischenstufe des Herstellungsprozesses durchgeführt werden, um die Einheitlichkeit des Herstellungsprozesses zu gewährleisten.

Diese Prüfungen sind von grundlegender Bedeutung für die Überprüfung der Übereinstimmung des Arzneimittels mit der Formulierung, falls ein Antragsteller zur Prüfung des Fertigarzneimittels ausnahmsweise ein Analyseverfahren vorschlägt, das nicht für alle Wirkstoffe (oder alle Bestandteile des Hilfsstoffs, die den gleichen Anforderungen unterliegen wie die Wirkstoffe) einen Assay umfasst.

Dies gilt auch, falls die Qualitätskontrolle des Fertigarzneimittels durch prozessbegleitende Kontrollprüfungen erfolgt, und zwar insbesondere dann, wenn das Arzneimittel im Wesentlichen durch sein Herstellungsverfahren definiert ist.

- c) Eine Beschreibung und Dokumentierung der Validierungsstudien für wichtige Verfahrensschritte oder Gehaltsbestimmungen, die im Herstellungsprozess eingesetzt werden, sowie deren Ergebnisse sind vorzulegen.

3.2.2.4. Kontrolle der Hilfsstoffe

- a) Alle zur Herstellung des Hilfsstoffs (der Hilfsstoffe) benötigten Materialien sind in einer Liste aufzuführen, wobei anzugeben ist, auf welcher Stufe des Prozesses das jeweilige Material eingesetzt wird. Es sind Angaben zur Qualität und Kontrolle dieser Materialien zu machen. Ferner ist anhand von sachdienlichen Informationen nachzuweisen, dass die Materialien den ihrem Verwendungszweck entsprechenden Normen genügen.

Die Farbstoffe müssen in allen Fällen den Anforderungen genügen, die in den Richtlinien 78/25/EWG und/oder 94/36/EG festgelegt sind. Zusätzlich müssen diese Stoffe den Reinheitskriterien der Richtlinie 95/45/EG in ihrer geänderten Fassung entsprechen.

- b) Für jeden Hilfsstoff sind seine Spezifikationen und ihre Begründung genau auszuführen. Die Analyseverfahren sind zu beschreiben und ordnungsgemäß zu validieren.
- c) Besonderes Augenmerk ist auf die Hilfsstoffe menschlicher oder tierischer Herkunft zu richten.

In Bezug auf die speziellen Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung spongiformer Enzephalopathien tierischen Ursprungs muss der Antragsteller auch für die Hilfsstoffe nachweisen, dass das Arzneimittel unter Beachtung der von der Kommission im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten und aktualisierten Hinweise über die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathitis tierischen Ursprungs hergestellt wird.

Der Nachweis der Übereinstimmung mit den o. g. Hinweisen kann erfolgen, indem entweder vorzugsweise ein Eignungszertifikat der einschlägigen Monografie über übertragbare spongiforme Enzephalopathien des Europäischen Arzneibuchs vorgelegt wird, oder indem wissenschaftliche Daten vorgelegt werden, die diese Übereinstimmung belegen.

- d) Neuartige Hilfsstoffe:

Falls ein Hilfsstoff (Hilfsstoffe) erstmalig in einem Arzneimittel eingesetzt wird (werden) oder dies durch eine neue Art der Anwendung geschieht, sind umfassende Angaben zur Herstellung, zur Charakterisierung und zu den Kontrollen zu machen, wobei entsprechend dem vorstehend beschriebenen Wirkstoffformat Querverweise sowohl auf die präklinischen als auch auf die klinischen Daten zur Unbedenklichkeit zu machen sind.

Es ist ein Dokument mit ausführlichen chemischen, pharmazeutischen und biologischen Informationen vorzulegen. Die Präsentation dieser Daten erfolgt in der gleichen Reihenfolge, wie dies im Kapitel über Wirkstoffe unter Modul 3 der Fall ist.

Die Informationen über einen neuartigen Hilfsstoff (neuartige Hilfsstoffe) können als eigenständiges Dokument in der vorstehend beschriebenen Form vorgelegt werden. Sind Antragsteller und Hersteller des neuartigen Hilfsstoffs nicht identisch, ist dieses Dokument dem Antragsteller zur Vorlage bei der zuständigen Behörde bereitzustellen.

Zusatzangaben zu den Toxizitätsstudien mit dem neuartigen Hilfsstoff sind unter Modul 4 des Antrags zu machen.

Die klinischen Studien sind unter Modul 5 vorzulegen.

3.2.2.5. Kontrolle des Fertigarzneimittels

Bei der Kontrolle des Fertigarzneimittels ist unter der Charge eines Fertigarzneimittels die Gesamtheit der Einheiten einer Darreichungsform zu verstehen, die aus der gleichen Ausgangsmenge von Material entstehen und der gleichen Abfolge von Herstellungs- und/oder Sterilisierungsabläufen unterzogen werden, bzw. im Falle eines kontinuierlichen Herstellungsprozesses die Gesamtheit aller Einheiten, die in einem bestimmten Zeitraum hergestellt werden.

Sofern keine ausreichende Begründung dafür vorliegt, darf die höchste zulässige Abweichung des Wirkstoffgehalts in dem Fertigarzneimittel zum Herstellungszeitpunkt $\pm 5\%$ nicht überschreiten.

Es sind ausführliche Angaben zu den Spezifikationen (Freigabe und Haltbarkeitsdauer), zur Begründung ihrer Wahl, zu den Analyseverfahren und ihrer Validierung zu machen.

3.2.2.6. Referenzstandards oder -materialien

Zubereitungen und Standards, die bei der Prüfung des Fertigarzneimittels als Referenz dienen, sind anzugeben und ausführlich zu beschreiben, sofern dies nicht bereits in dem Abschnitt über den Wirkstoff geschehen ist.

3.2.2.7. Behältnis und Verschluss des Fertigarzneimittels

Eine Beschreibung des Behältnisses und des Verschlusssystems (der Verschlusssysteme), einschließlich der Angabe aller Bestandteile des Primärpackmittels und ihrer Spezifikationen, ist vorzulegen. Die Spezifikationen müssen auch eine Beschreibung und Identifikation umfassen. Nicht in einem Arzneibuch aufgeführte Verfahren (samt Validierung) sind gegebenenfalls auch zu berücksichtigen.

Bei Materialien der äußeren Verpackung, die keine Funktion erfüllen, braucht lediglich eine Kurzbeschreibung gegeben zu werden. Bei Materialien der äußeren Verpackung mit Funktion sind zusätzliche Informationen anzugeben.

3.2.2.8. Haltbarkeit des Fertigarzneimittels

- a) Es ist zusammenzufassen, welche Art von Studien durchgeführt, welche Protokolle verwendet und welche Ergebnisse erzielt wurden.
- b) Die ausführlichen Ergebnisse der Stabilitätsstudien, darunter auch Informationen zu den Analyseverfahren, die zur Erlangung der Daten eingesetzt wurden, und die Validierung dieser Verfahren sind in geeigneter Form vorzulegen; im Fall von Impfstoffen sind gegebenenfalls Informationen über die kumulative Haltbarkeit vorzulegen.
- c) Es sind das Stabilitätsstudienprotokoll und die Verpflichtungserklärung zur Stabilitätsprüfung für die Zeit nach der Zulassung vorzulegen.

4. MODUL 4: PRÄKLINISCHE BERICHTE

4.1. Format und Präsentation

Modul 4 hat folgenden allgemeinen Aufbau:

- Inhaltsverzeichnis
- Studienberichte
 - *Pharmakologie*
 - Primäre Pharmakodynamik
 - Sekundäre Pharmakodynamik
 - Pharmakologie zur Unbedenklichkeit
 - pharmakokinetische Wechselwirkungen
 - *Pharmakokinetik*
 - Analyseverfahren und Validierungsberichte
 - Resorption
 - Verteilung
 - Metabolismus
 - Ausscheidung
 - pharmakokinetische Wechselwirkungen (präklinisch)
 - sonstige pharmakokinetische Studien

- Toxikologie
 - Toxizität bei einmaliger Verabreichung
 - Toxizität bei wiederholter Verabreichung
 - Genotoxizität
 - in vitro
 - in vivo (einschließlich zusätzlicher toxikokinetischer Bewertungen)
 - Karzinogenität
 - Langzeitstudien
 - Kurzzeitstudien oder Studien mittlerer Dauer
 - sonstige Studien
 - Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
 - Fertilität und embryonale Frühentwicklung
 - embryonale/fötale Entwicklung
 - prä- und postnatale Entwicklung
 - Studien, in denen die Nachkommen (Jungtiere) Dosen erhalten und/oder weitere Bewertungen an ihnen durchgeführt werden.
 - lokale Verträglichkeit
- sonstige Toxizitätsstudien
 - Antigenität
 - Immunotoxizität
 - mechanistische Studien
 - Abhängigkeit
 - Metaboliten
 - Verunreinigungen
 - Sonstiges
- Literaturverweise

4.2. Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen

Besonderes Augenmerk ist auf die folgenden Einzelemente zu richten:

- (1) Die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen müssen Aufschluss über Folgendes geben:
 - a) das Toxizitätspotenzial des Arzneimittels und etwaige gefährliche oder unerwünschte toxischen Wirkungen, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen beim Menschen auftreten können. Diese müssen im Verhältnis zur betreffenden Erkrankung bewertet werden;
 - b) die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels in qualitativer und quantitativer Hinsicht in Relation zur vorgeschlagenen Anwendung beim Menschen. Alle Ergebnisse müssen verlässlich und allgemein gültig sein. Sofern angebracht, sind mathematische und statistische Verfahren bei der Versuchsplanung und der Auswertung der Ergebnisse einzusetzen.

Außerdem müssen die Kliniker über die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten und das toxikologische Potenzial des Arzneimittels informiert werden.

(2) Bei biologischen Arzneimitteln, wie immunologischen Arzneimitteln und aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnenen Arzneimitteln, müssen die Anforderungen dieses Moduls möglicherweise an das jeweilige Arzneimittel angepasst werden. Deshalb ist das durchgeführte Prüfprogramm vom Antragsteller zu begründen.

Bei der Festlegung des Prüfprogramms sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

Alle Prüfungen, die eine wiederholte Verabreichung des Arzneimittels erfordern, sind so zu konzipieren, dass dabei die mögliche Induktion von Antikörpern bzw. deren Interferenz berücksichtigt wird;

Eine Untersuchung der Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit, der embryonalen/fetalen und perinatalen Toxizität, des mutagenen und des karzinogenen Potenzials ist in Betracht zu ziehen. Wird für andere Bestandteile als der Wirkstoff (die Wirkstoffe) eine derartige Wirkung vermutet, kann es ausreichen, anstelle der Studie die Vermeidung oder Entfernung dieser Stoffe sicherzustellen.

(3) Wird ein Hilfsstoff im Arzneimittelbereich erstmalig eingesetzt, ist seine Toxikologie und Pharmakokinetik zu untersuchen.

(4) Besteht die Möglichkeit eines signifikanten Abbaus des Arzneimittels während seiner Lagerung, ist die Toxikologie seiner Abbauprodukte zu berücksichtigen.

4.2.1. *Pharmakologie*

Studien zur Pharmakologie müssen sich an zwei unterschiedlichen Vorgehensweisen orientieren.

- Erstens sind die für die in Bezug auf die vorgeschlagene therapeutische Verwendung maßgebenden Wirkungen angemessen zu untersuchen und zu beschreiben. Dafür sind, wenn möglich, anerkannte und validierte In-vivo- und In-vitro-Assays zu verwenden. Neuartige Versuchstechniken sind so ausführlich zu beschreiben, dass sie reproduzierbar sind. Die Ergebnisse sind anhand quantitativer Angaben auszudrücken, beispielsweise unter Verwendung von Dosis/Wirkungskurven, Zeit/Wirkungskurven usw. Wann immer möglich, muss ein Vergleich mit den entsprechenden Testergebnissen für einen oder mehrere Stoffe(n) mit ähnlicher therapeutischer Wirkung erfolgen.
- Zweitens muss der Antragsteller mögliche unerwünschte pharmakodynamische Wirkungen des Stoffes auf physiologische Funktionen untersuchen. Solche Untersuchungen sind bei Expositionen im absehbaren therapeutischen Bereich und darüber durchzuführen. Sofern es sich bei den Versuchstechniken nicht um Standardverfahren handelt, sind sie so ausführlich zu beschreiben, dass sie reproduzierbar sind, und der Versuchsleiter muss ihre Validität nachweisen. Jeder Verdacht auf veränderte Reaktionen nach wiederholter Verabreichung des Stoffes ist zu untersuchen.

Für die pharmakodynamische Wechselwirkung des Arzneimittels können Prüfungen mit Wirkstoffkombinationen entweder aufgrund von pharmakologischen Grundannahmen oder von Angaben der therapeutischen Wirkung durchgeführt werden. Im ersten Fall muss die pharmakodynamische Studie jene Wechselwirkungen nachweisen, die den Wert der Kombination in der therapeutischen Anwendung ausmachen. Im zweiten Fall wird die wissenschaftliche Begründung für die Kombination durch therapeutische Versuche angestrebt; dabei muss die Untersuchung ermitteln, ob die von der Kombination erhofften Wirkungen an Tieren nachzuweisen sind, und es ist zumindest zu untersuchen, in welchem Umfang etwaige Nebenwirkungen auftreten.

4.2.2. *Pharmakokinetik*

Unter Pharmakokinetik versteht man die Untersuchung des Schicksal des Wirkstoffs und seiner Metaboliten innerhalb des Organismus; dazu gehört auch die Untersuchung der Resorption, Verteilung, Metabolisierung (Biotransformation) und Ausscheidung dieser Stoffe.

Die Untersuchung dieser verschiedenen Phasen kann hauptsächlich durch physikalische, chemische oder eventuell biologische Methoden und durch Beobachtung der effektiven pharmakodynamischen Aktivität des Stoffes selbst erfolgen.

Informationen über die Verteilung und Ausscheidung sind immer dann erforderlich, wenn solche Daten für die Festlegung der Dosierung beim Menschen unerlässlich sind, aber auch bei chemotherapeutischen Stoffen (Antibiotika usw.) und bei Stoffen, deren Anwendung von ihren nicht-pharmakodynamischen Wirkungen abhängt (z. B. zahlreiche Diagnostika usw.).

Es können auch In-vitro-Studien durchgeführt werden, die den Vorteil bieten, dass menschliches Material zum Vergleich mit tierischem Material verwendet wird (z. B. Proteinbindung, Stoffwechsel, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln).

Pharmakokinetische Untersuchungen sind für alle pharmakologisch wirksamen Stoffe erforderlich. Handelt es sich um neue Kombinationen bekannter Stoffe, die den Vorschriften dieser Richtlinie entsprechend geprüft wurden, sind pharmakokinetische Studien nicht zwingend erforderlich, sofern die Toxizitätstests und die therapeutischen Versuche dies rechtfertigen.

Das pharmakokinetische Prüfprogramm ist so zu konzipieren, dass es den Vergleich und die Extrapolierung zwischen Tier und Mensch gestattet.

4.2.3. Toxikologie

a) Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Unter einer Prüfung der Einzeldosistoxizität versteht man eine qualitative und quantitative Studie der toxischen Reaktionen, die durch eine einzelne Verabreichung des Wirkstoffs oder von Inhaltsstoffen des Arzneimittels in den Anteilen und dem physikalisch-chemischen Zustand, in dem sie im Erzeugnis tatsächlich vorliegen, entstehen können.

Die Prüfung der Einzeldosistoxizität ist entsprechend den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien vorzunehmen.

b) Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung

Die Prüfung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung soll Aufschluss über alle physiologischen und/oder anatomisch-pathologischen Veränderungen geben, die durch die wiederholte Verabreichung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination, die zu prüfen sind, verursacht werden, und sie soll zeigen, wie sie mit der Dosierung zusammenhängen.

Es ist im Allgemeinen wünschenswert, dass zwei Prüfungen durchgeführt werden: eine Kurzzeitprüfung (zwei bis vier Wochen lang) und eine Langzeitprüfung. Für die Dauer der Langzeitprüfung sind die klinischen Anwendungsbedingungen maßgeblich. Ihr Ziel ist es, eventuelle Nebenwirkungen zu beschreiben, auf die in den klinischen Studien besonderes Augenmerk gerichtet werden sollte. Die Dauer ist in den von der Agentur veröffentlichten einschlägigen Leitlinien festgelegt.

c) Genotoxizität

Das Ziel der Untersuchungen des mutagenen und clastogenen Potenzials ist der Nachweis von Veränderungen, die der Stoff im Erbgut eines Individuums oder einer Zelle verursachen kann. Mutagene Stoffe können eine Gefahr für die Gesundheit darstellen, weil die Exposition gegenüber einem Mutagen das Risiko, eine Keimzellmutation auszulösen, die zu einer Erbkrankheit führen kann, und das Risiko somatischer Mutationen einschließlich solcher, die zu Krebserkrankungen führen, in sich trägt. Diese Untersuchungen sind für jeden neuen Wirkstoff verbindlich.

d) Karzinogenität

Untersuchungen auf kanzerogene Wirkungen werden gewöhnlich gefordert:

1. Diese Untersuchungen sind für jedes Arzneimittel vorzunehmen, bei dem davon auszugehen ist, dass es über einen längeren Zeitraum hinweg entweder kontinuierlich oder wiederholt mit Unterbrechungen an einem Patienten zur klinischen Anwendung kommt.
2. Diese Studien sind für einige Arzneimittel empfohlen, falls Anlass zur Besorgnis wegen ihres karzinogenen Potenzials besteht, z. B. aufgrund von Arzneimitteln der gleichen Klasse oder mit ähnlicher Struktur oder aufgrund von Belegen aus Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung.
3. Studien mit eindeutig genotoxischen Verbindungen sind nicht erforderlich, da bei ihnen davon ausgegangen wird, dass es sich um über Artengrenzen hinweg wirkende Karzinogene handelt, die eine Gefahr für den Menschen bedeuten. Ist ein derartiges Arzneimittel für eine längere Verabreichung am Menschen bestimmt, so kann eine Langzeitstudie erforderlich sein, um frühe tumorerzeugende Wirkungen zu erkennen.

e) Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es sind geeignete Tests zur Untersuchung einer möglichen Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsfunktionen sowie von Schäden für die Nachkommen durchzuführen.

Diese Tests umfassen Studien über die Wirkung auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsfunktionen, Studien über die toxischen und teratogenen Wirkungen auf allen Entwicklungsstufen von der Empfängnis bis zur Geschlechtsreife sowie über latente Wirkungen, wenn das zu untersuchende Arzneimittel an weiblichen Tieren während der Trächtigkeit verabreicht wurde.

Ein Unterlassen dieser Tests ist angemessen zu begründen.

Je nach vorgesehener Anwendung des Arzneimittels können zusätzliche Studien über die Entwicklung bei Verabreichung des Arzneimittels an die Nachkommenschaft gerechtfertigt sein.

Studien der Embryo-/Fetotoxizität sind in der Regel an zwei Säugetierarten durchzuführen, wobei eine davon keine Nagetierart sein darf. Peri- und postnatale Studien sind an mindestens einer Tierart durchzuführen. Ist von einer bestimmten Art bekannt, dass ihr Stoffwechsel bei einem Arzneimittel dem des Menschen ähnelt, so ist es wünschenswert, dass diese Art einbezogen wird. Ferner ist es wünschenswert, dass eine der Arten mit jener übereinstimmt, an der die Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung durchgeführt wurden.

Bei der Festlegung des Studiendesigns ist der wissenschaftliche Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Antragstellung zu berücksichtigen.

f) lokale Verträglichkeit

Ziel von Studien über die lokale Verträglichkeit ist es festzustellen, ob Arzneimittel (sowohl ihre Wirkstoffe als auch ihre Hilfsstoffe) an jenen Körperstellen vertragen werden, mit denen sie aufgrund ihrer Verabreichung bei der klinischen Anwendung in Berührung kommen können. Die Versuchsstrategie sollte es erlauben, etwaige mechanische Wirkungen der Verabreichung oder rein physikalisch-chemische Folgen des Arzneimittels von toxikologischen oder pharmakodynamischen Wirkungen zu unterscheiden.

Die Versuche zur lokalen Verträglichkeit sind mit dem Präparat durchzuführen, das für die Anwendung am Menschen entwickelt wird, wobei das Vehikel und/oder die Hilfsstoffe bei der Behandlung der Kontrollgruppe(n) zu verwenden sind. Falls erforderlich, umfasst dies auch positive Kontrollen/Referenzstoffe.

Die Konzeption der Versuche zur lokalen Verträglichkeit (Auswahl der Arten, Dauer, Verabreichungshäufigkeit und -weg, Dosierung) richtet sich nach dem zu untersuchenden Problem und den vorgeschlagenen Verabreichungsbedingungen für die klinische Anwendung. Es ist gegebenenfalls eine Bewertung der Reversibilität lokaler Schädigungen vorzunehmen.

Tierversuche können durch validierte In-vitro-Tests ersetzt werden, sofern die Testergebnisse hinsichtlich ihrer Qualität und Verwendbarkeit für die Sicherheitsbewertung vergleichbar sind.

Bei chemischen Stoffen, die (z. B. dermal, rektal, vaginal) auf die Haut aufgebracht werden, ist das sensibilisierende Potenzial zumindest anhand eines der derzeit verfügbaren Testsysteme (Mehrschweinchentest oder lokaler Lymphknotentest) zu bewerten.

5. MODUL 5: BERICHTE ÜBER KLINISCHE STUDIEN

5.1. Format und Präsentation

Modul 5 hat folgenden allgemeinen Aufbau:

- Inhaltsangabe der Berichte über klinische Studien
- Aufstellung aller klinischen Studien in Tabellenform
- Berichte über klinische Studien
 - Berichte über biopharmazeutische Studien
 - Berichte über Bioverfügbarkeitsstudien
 - Berichte über vergleichende Studien zur Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz
 - Berichte über In-vitro-/In-vivo-Korrelationsstudien
 - Berichte über bioanalytische und analytische Verfahren

- Berichte über Studien zur Pharmakokinetik unter Einsatz von menschlichem Biomaterial
 - Berichte über Studien zur Plasmaproteinbindung
 - Berichte über Studien zur hepatischen Metabolisierung und zu Wechselwirkungen
 - Berichte über Studien unter Einsatz sonstiger menschlicher Biomaterialien
- Berichte über pharmakokinetische Studien am Menschen
 - Berichte über Studien zur Pharmakokinetik und anfänglichen Verträglichkeit bei gesunden Probanden
 - Berichte über Studien zur Pharmakokinetik und anfänglichen Verträglichkeit bei Patienten
 - Berichte über Studien zum Einfluss innerer Faktoren auf die Pharmakokinetik
 - Berichte über Studien zum Einfluss äußerer Faktoren auf die Pharmakokinetik
 - Berichte über populationsbezogene Studien zur Pharmakokinetik
- Berichte über pharmakodynamische Studien am Menschen
 - Berichte über Studien zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik bei gesunden Probanden
 - Berichte über Studien zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik bei Patienten
- Berichte über Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
 - Berichte über kontrollierte klinische Studien zur vorgesehenen Indikation
 - Berichte über unkontrollierte klinische Studien
 - Berichte über die Analyse der Daten aus mehr als einer Studie einschließlich förmliche integrierte Analysen, Meta-Analysen und Bridging-Analysen
 - Berichte über weitere Studien
- Erfahrungsberichte nach dem Inverkehrbringen
- Literaturverweise

5.2. Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen

Besonderes Augenmerk ist auf die folgenden Einzelemente zu richten:

- a) Die gemäß Artikel 8 Absatz 3 Buchstabe i) und Artikel 10 Absatz 1 bereitzustellenden klinischen Angaben müssen es erlauben, zu einer hinreichend begründeten und wissenschaftlich fundierten Aussage darüber zu gelangen, ob das Arzneimittel die Kriterien zur Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt. Aus diesem Grunde müssen die Ergebnisse aller ärztlichen und klinischen Prüfungen, und zwar sowohl die günstigen als auch die ungünstigen Ergebnisse, vorgelegt werden.
- b) Im Vorfeld von klinischen Prüfungen müssen stets geeignete pharmakologische und toxikologische Tests stattfinden, die entsprechend den Anforderungen von Modul 4 dieses Anhangs an Tieren durchzuführen sind. Der Prüfer muss sich mit den Schlussfolgerungen der pharmakologischen und toxikologischen Studien vertraut machen, daher muss ihm der Antragsteller zumindest die Informationen für Prüfer zur Verfügung stellen, die alle einschlägigen Daten umfasst, welche vor dem Anlaufen einer klinischen Prüfung bekannt sind, einschließlich der chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten sowie der toxikologischen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten aus Tierversuchen und der Ergebnisse früherer klinischer Prüfungen, wobei Art, Umfang und Dauer der vorgeschlagenen Prüfung anhand von geeigneten Daten zu begründen sind. Auf Anforderung sind die vollständigen pharmakologischen und toxikologischen Berichte bereitzustellen. Bei Verwendung von Material menschlichen oder tierischen Ursprungs sind vor Versuchsbeginn alle erforderlichen Maßnahmen zu treffen um sicherzustellen, dass keine Krankheitserreger übertragen werden.

c) Die Zulassungsinhaber müssen dafür Sorge tragen, dass — abgesehen von der medizinischen Akte des Prüfungsteilnehmers — die wesentlichen Unterlagen für die klinische Prüfung (einschließlich der Prüfbögen) von den Eigentümern der Daten aufbewahrt werden:

- mindestens 15 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der Prüfung,
- oder mindestens zwei Jahre nach Erteilung der letzten Zulassung in der Europäischen Gemeinschaft, bis keine Zulassungsanträge in der Europäischen Gemeinschaft mehr anhängig sind oder in Aussicht stehen,
- oder mindestens zwei Jahre nach dem formellen Abbruch der klinischen Entwicklung des Prüfpräparats.

Die medizinische Akte des Prüfungsteilnehmers sollte gemäß den geltenden Rechtsvorschriften und in Übereinstimmung mit der in der Klinik, in der Einrichtung oder der privat üblichen Höchstaufbewahrungs dauer aufbewahrt werden.

Die Unterlagen können jedoch noch länger aufbewahrt werden, falls geltende gesetzliche Bestimmungen oder eine Vereinbarung mit dem Sponsor dies verlangen. Der Sponsor ist dafür zuständig, das Krankenhaus, die Einrichtung oder die Praxis zu informieren, wenn diese Unterlagen nicht länger aufbewahrt zu werden brauchen.

Der Sponsor bzw. andere Personen, in deren Besitz sich die Daten befinden, müssen alle Versuchsunterlagen solange aufbewahren, wie das Arzneimittel zugelassen ist. Dazu gehören der Prüfplan mit der Begründung, Zielsetzung, statistischen Konzeption und Methodik der Prüfung sowie die Bedingungen, unter denen sie durchgeführt und geleitet wird, und ausführliche Angaben zum Prüfpräparat, dem Referenzarzneimittel und oder dem Placebo, die verwendet werden, die Standardarbeitsanweisungen (SOP), alle schriftlichen Stellungnahmen zum Prüfplan und zu den Verfahren, die Prüferinformation, die Prüfbögen für jede Versuchsperson, der Abschlussbericht, und gegebenenfalls die Auditbescheinigung(en). Nachdem keine Zulassung für das Arzneimittel mehr besteht, ist der Abschlussbericht vom Sponsor oder von anderen Personen, in deren Besitz er sich danach befindet, weitere fünf Jahren lang aufzubewahren.

Bei innerhalb der Europäischen Gemeinschaft durchgeführten Prüfungen muss der Zulassungsinhaber zudem zusätzliche Vorbereitungen treffen, damit die Dokumentation gemäß der Richtlinie 2001/20/EG aufbewahrt wird und ausführliche Leitlinien umgesetzt werden.

Gehen die Daten in andere Hände über, so ist dies zu dokumentieren.

Sämtliche Daten und Unterlagen sind den zuständigen Behörden auf Aufforderung zur Verfügung zu stellen.

d) Die Angaben über jede klinische Prüfung müssen so ausführlich sein, dass sie eine objektive Beurteilung gestatten. Dazu gehören:

- der Prüfplan mit der Begründung, Zielsetzung, statistischen Konzeption und Methodik der Prüfung sowie die Bedingungen, unter denen sie durchgeführt und geleitet wird, und ausführliche Angaben zum Prüfpräparat;
- gegebenenfalls die Auditbescheinigung(en);
- der Prüfer bzw. die Liste der Prüfer, wobei jeder Prüfer seinen Namen, seine Anschrift, Stellung, Qualifikation, seine klinischen Aufgaben und den Ort der Prüfung angeben, und die Informationen zu jedem einzelnen Patienten, einschließlich der Prüfbögen jedes Prüfungsteilnehmers, zusammenstellen muss;
- der vom Prüfer bzw. bei multizentrischen Prüfungen von allen Prüfern oder vom koordinierenden (Haupt-) Prüfer unterzeichnete Abschlussbericht.

e) Die vorstehend genannten Angaben zu den klinischen Prüfungen sind an die zuständigen Behörden zu übermitteln. Der Antragsteller kann jedoch in Abstimmung mit den zuständigen Behörden Teile dieser Angaben weglassen. Vollständige Unterlagen sind bei Aufforderung unverzüglich vorzulegen.

Der Prüfer muss anhand der Prüfungsergebnisse seine Schlussfolgerungen ziehen und eine Aussage über Folgendes treffen: die Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, seine Verträglichkeit, seine Wirksamkeit unter Angabe aller zweckdienlichen Informationen über Indikationen, Gegenanzeigen, Dosierung und durchschnittliche Behandlungsdauer sowie über besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung und die klinischen Symptome bei Überdosierung. Bei einer multizentrischen Studie muss der Hauptprüfer stellvertretend für alle Prüfzentren in seinen Schlussfolgerungen zu den Ergebnissen eine Aussage über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Prüfpräparats treffen.

f) Die klinischen Beobachtungen sind für jede Prüfung zusammenzufassen. Dabei ist Folgendes anzugeben:

- 1) Anzahl und Geschlecht der behandelten Prüfungsteilnehmer,
- 2) Auswahl und Zusammensetzung der untersuchten Patientengruppen nach ihrem Alter sowie Vergleichstests,
- 3) Anzahl der vorzeitig aus den Prüfungen ausgeschlossenen ausgeschiedenen Patienten sowie die Gründe dafür,
- 4) bei kontrollierten Prüfungen, die unter den beschriebenen Bedingungen durchgeführt wurden, Angaben darüber, ob die Kontrollgruppe:
 - keine Therapie erhielt,
 - ein Placebo erhielt,
 - ein anderes Arzneimittel mit bekannter Wirkung erhielt,
 - oder eine andere Behandlung anstatt einer medikamentösen Therapie erhielt.
- 5) die Häufigkeit, mit der unerwünschte Wirkungen beobachtet wurden,
- 6) nähere Angaben darüber, ob sich in der Gruppe Risikopatienten befinden (ältere Menschen, Kinder, Frauen während Schwangerschaft oder Menstruation), oder Patienten, deren physiologischer oder pathologischer Zustand besonders zu berücksichtigen ist;
- 7) Parameter oder Bewertungskriterien bezüglich der Wirksamkeit und die entsprechenden Ergebnisse;
- 8) eine statistische Bewertung der Ergebnisse, wenn diese in der Konzeption der Versuche vorgesehen ist, sowie der Variabilität.

g) Ferner muss der Prüfer stets seine Beobachtungen zu folgenden Punkten mitteilen:

- 1) etwaige Anzeichen einer Gewöhnung, Sucht oder Entwöhnung,
- 2) festgestellte Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten anderen Arzneimitteln,
- 3) Kriterien, anhand deren bestimmte Patienten von den Prüfungen ausgeschlossen wurden,
- 4) alle Todesfälle, die während der Prüfung oder in der Folgezeit auftraten.

h) Angaben über neue Stoffkombinationen müssen den für ein neues Arzneimittel vorgeschriebenen Angaben entsprechen und die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser Kombination belegen.

i) Fehlen Daten ganz oder teilweise, so ist dies zu begründen. Kommt es im Verlauf der Prüfungen zu unerwarteten Ergebnissen, sind weitere präklinische, toxikologische und pharmakologische Tests vorzunehmen und zu überprüfen.

j) Ist das Arzneimittel zur Verabreichung über einen längeren Zeitraum bestimmt, sind etwaige Änderungen der pharmakologischen Wirkung bei wiederholter Verabreichung anzugeben und die Langzeitdosierung festzulegen.

5.2.1. Berichte über biopharmazeutische Studien

Berichte über biopharmazeutische Studien, über vergleichende Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien, Berichte über In-vitro-/In-vivo-Korrelationsstudien und über bioanalytische und analytische Verfahren sind vorzulegen.

Ferner ist die Bioverfügbarkeit festzustellen, wenn dies erforderlich ist, um die Bioäquivalenz für das Arzneimittel gemäß Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a) nachzuweisen.

5.2.2. *Berichte über Studien zur Pharmakokinetik unter Einsatz von menschlichem Biomaterial*

Im Sinne dieses Anhangs sind unter menschlichem Biomaterial sämtliche Proteine, Zellen, Gewebe und verwandten Materialien, die vom Menschen gewonnen und in vitro oder ex vivo verwendet werden, um die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneistoffen zu bewerten, zu verstehen.

In dieser Hinsicht sind Berichte über Studien zur Plasmaproteinbindung, zur hepatischen Metabolisierung und zu Wirkstoffwechselwirkungen sowie Studien, die anderes menschliches Biomaterial verwenden, vorzulegen.

5.2.3. *Berichte über pharmakokinetische Studien am Menschen*

a) Die folgenden pharmakokinetischen Merkmale sind zu beschreiben:

- Resorptionsrate und -umfang,
- Verteilung,
- Metabolismus
- Ausscheidung

Klinisch bedeutsame Faktoren, darunter auch die Bedeutung der kinetischen Daten für das Dosierungsschema, insbesondere bei Risikopatienten, sowie die Unterschiede zwischen dem Menschen und den in den präklinischen Studien eingesetzten Tierarten, sind zu beschreiben.

Neben den pharmakokinetischen Standardstudien mit Mehrfachstichproben können sich auch populationsbezogene Pharmakokinetikanalysen, die auf wenigen Stichproben während der klinischen Studien beruhen, mit Fragen zum Einfluss innerer und äußerer Faktoren auf die Variabilität des Verhältnisses zwischen Dosis und pharmakokinetischer Reaktion befassen. Es sind Berichte über Studien zur Pharmakokinetik und anfänglichen Verträglichkeit bei gesunden Probanden und Patienten, Berichte über pharmakokinetische Studien zur Bewertung des Einflusses externer und interner Faktoren und Berichte über populationsbezogene Pharmakokinetikstudien vorzulegen.

b) Soll das Arzneimittel gewöhnlich in Verbindung mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, so sind Angaben über die Versuche bei gleichzeitiger Verabreichung zu machen, die zum Nachweis einer möglichen Änderung der pharmakologischen Wirkung durchgeführt werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen dem Wirkstoff und anderen Arzneimitteln oder Stoffen sind zu untersuchen.

5.2.4. *Berichte über pharmakodynamische Studien am Menschen*

a) Die pharmakodynamische Wirkung in Korrelation zur Wirksamkeit ist nachzuweisen. Dies umfasst auch:

- die Dosis-Wirkungsbeziehung und ihr zeitlicher Verlauf,
- die Begründung der Dosierung und der Verabreichungsbedingungen,
- die Wirkungsweise, sofern möglich.

Es ist die pharmakodynamische Wirkung unabhängig von der Wirksamkeit zu beschreiben.

Der Nachweis pharmakodynamischer Wirkungen am Menschen ist allein nicht ausreichend für die Begründung der Schlussfolgerungen über eine etwaige besondere therapeutische Wirkung.

b) Soll das Arzneimittel gewöhnlich in Verbindung mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, so sind Angaben bezüglich der Versuche über die gleichzeitige Verabreichung zu machen, die zum Nachweis einer möglichen Änderung der pharmakologischen Wirkung durchgeführt werden.

Pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen dem Wirkstoff und anderen Arzneimitteln oder Stoffen sind zu prüfen.

5.2.5. Berichte über Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

5.2.5.1. Berichte über kontrollierte klinische Studien zur angegebenen Indikation

Klinische Prüfungen sind in der Regel als „kontrollierte klinische Prüfungen“ und soweit möglich randomisiert durchzuführen, wobei zum Vergleich je nach Einzelfall ein Placebo oder ein bereits bekanntes Arzneimittel mit nachgewiesenem therapeutischen Wert heranzuziehen ist. Jedes andere Prüfdesign ist zu begründen. Die Behandlung der Kontrollgruppen wird sich von Fall zu Fall unterscheiden und auch von ethischen Erwägungen und dem therapeutischen Bereich abhängen; so kann der Wirksamkeitsvergleich zwischen einem neuen Arzneimittel und einem bereits bekannten bisweilen einem Wirkungsvergleich mit einem Placebo vorzuziehen sein.

- (1) Soweit möglich müssen, vor allem bei Prüfungen, bei denen die Wirkung des Arzneimittels nicht objektiv messbar ist, Maßnahmen, einschließlich Randomisierung und Verblindung, getroffen werden, um Verzerrungen zu vermeiden.
- (2) Der Prüfplan muss eine ausführliche Beschreibung der anzuwendenden statistischen Methoden, die Anzahl der Patienten und Gründe für ihre Einbeziehung (einschließlich Berechnungen zur Aussagekraft der Prüfung), das anzuwendende Signifikanzniveau und eine Beschreibung der statistischen Einheit enthalten. Die zur Vermeidung von Verzerrungen angewandten Maßnahmen, insbesondere Randomisierungsmethoden, sind zu dokumentieren. Eine korrekt durchgeführte Untersuchung darf nicht durch eine Prüfung mit einer großen Teilnehmerzahl ersetzt werden.

Die Daten zur Unbedenklichkeit sind unter Beachtung der von der Kommission veröffentlichten Leitlinien zu überprüfen, wobei Ereignissen, die zur Veränderung der Dosis führen oder eine Begleitmedikation erforderlich machen, sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Ereignissen, die zum Ausscheiden des Teilnehmers führen, und Todesfällen besondere Aufmerksamkeit zu schenken ist. Etwaige Risikopatienten oder -patientengruppen sind zu identifizieren, und es ist besondere Aufmerksamkeit auf Patienten mit potenziell schwacher Konstitution zu richten, wie Kinder, Schwangere, ältere Menschen, Menschen mit ausgeprägten Stoffwechsel- oder Ausscheidungsanomalien usw., die möglicherweise in geringer Anzahl vertreten sind. Die Bedeutung der Sicherheitsbewertung für die Anwendungsmöglichkeiten des Arzneimittels sind zu beschreiben.

5.2.5.2. Berichte über unkontrollierte klinische Studien, Berichte über Analysen der Daten aus mehr als einer Studie und weitere Berichte über klinische Studien

Diese Berichte sind vorzulegen.

5.2.6. Erfahrungsberichte nach dem Inverkehrbringen

Ist das Arzneimittel bereits in Drittländern zugelassen, so sind Angaben bezüglich der Nebenwirkungen des betreffenden Arzneimittels und der Arzneimittel, die den (die) gleichen Wirkstoff(e) enthalten, wenn möglich im Verhältnis zur Anwendungsrate zu machen.

5.2.7. Prüfbögen und Datenblätter

Bei Einreichung entsprechend den von der Agentur veröffentlichten Leitlinien sind die Prüfbögen und die Datenblätter der einzelnen Patienten vorzulegen, wobei die gleiche Reihenfolge wie bei den Berichten der klinischen Studien einzuhalten und anhand der Studien ein Verzeichnis zu erstellen ist.

TEIL II

SPEZIFISCHE ZULASSUNGSAНTRÄGE UND ANFORDERUNGEN

Bedingt durch ihre besonderen Merkmale, ist es bei manchen Arzneimitteln erforderlich, sämtliche in Teil I dieses Anhangs festgelegten Anforderungen an den Antrag anzupassen. Um diesen besonderen Umständen Rechnung zu tragen, ist von den Antragstellern eine entsprechend angepasste Präsentation des Antragsdossiers einzuhalten.

1. ALLGEMEINE MEDIZINISCHE VERWENDUNG

Bei in Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a) Ziffer ii) genannten Arzneimitteln, deren Wirkstoff(e) „allgemein medizinisch verwendet wird (werden)“, und die eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Unbedenklichkeit aufweisen, gelten die folgenden Sonderregelungen.

Der Antragsteller hat die Module 1, 2 und 3, wie in Teil I dieses Anhangs beschrieben, vorzulegen.

Anstatt der Module 4 und 5 ist anhand einer ausführlichen wissenschaftlichen Bibliographie auf präklinische und klinische Fragen einzugehen.

Die nachstehenden spezifischen Regeln gelten für den Nachweis der „allgemeinen medizinischen Verwendung“:

a) Für den Nachweis, dass Bestandteile von Arzneimitteln allgemein medizinisch verwendet werden, sind folgende Faktoren maßgeblich:

- der Zeitraum, über den ein Stoff verwendet wurde,
- die quantitativen Aspekte der Verwendung des Stoffs,
- das Ausmaß des wissenschaftlichen Interesses an der Verwendung des Stoffes (das aus den dazu erschienenen wissenschaftlichen Veröffentlichungen hervorgeht),
- und die Einheitlichkeit der wissenschaftlichen Beurteilung.

Daher können zum Nachweis der allgemeinen medizinischen Verwendung verschiedener Stoffe auch verschiedene Zeiträume erforderlich sein. Der zum Nachweis der allgemeinen medizinischen Verwendung eines Arzneimittelbestandteils erforderliche Zeitraum darf jedoch nicht kürzer als ein Jahrzehnt sein, nachdem der betreffende Stoff erstmals systematisch und dokumentiert in der Gemeinschaft als Arzneimittel verwendet wurde.

b) Die Unterlagen, die vom Antragsteller eingereicht werden, sollten alle Aspekte der Unbedenklichkeits- und/oder Wirksamkeitsbewertung abdecken und müssen einen Überblick über die einschlägigen Veröffentlichungen umfassen bzw. auf einen solchen verweisen; dabei sind vor und nach dem Inverkehrbringen durchgeführte Studien und wissenschaftliche Veröffentlichungen über die vorliegenden Erfahrungen in Form von epidemiologischen Studien, insbesondere vergleichenden epidemiologischen Studien, zu berücksichtigen. Alle Unterlagen, sowohl günstige als auch ungünstige sind vorzulegen. Insbesondere ist zu klären, dass „biobibliographischer Verweis“ auf andere Informationsquellen (beispielsweise Untersuchungen nach dem Inverkehrbringen, epidemiologische Studien, usw.) und nicht nur Versuche und Prüfungen als gültiger Nachweis für die Sicherheit und Wirksamkeit eines Erzeugnisses dienen können, wenn der Antragsteller hinreichend erläutert und begründet, warum er diese Informationsquellen anführt.

c) Besondere Aufmerksamkeit ist auf etwaige fehlende Informationen zu richten und es ist zu begründen, warum der Nachweis eines annehmbaren Grades an Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit erbracht werden kann, obwohl bestimmte Studien fehlen.

d) Aus den präklinischen und/oder klinischen Übersichten muss hervorgehen, inwiefern vorgelegte Daten, die ein anderes als das in den Verkehr zu bringende Arzneimittel betreffen, relevant sind. Es ist zu beurteilen, ob das geprüfte Arzneimittel ungeachtet der bestehende Unterschiede als demjenigen Arzneimittel gleich betrachtet werden kann, für das der Zulassungsantrag gestellt wurde.

e) Nach dem Inverkehrbringen gemachte Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die die gleichen Bestandteile enthalten, sind von besonderer Bedeutung und die Antragsteller müssen diesen Aspekt besonders berücksichtigen..

2. ARZNEIMITTEL, DIE IM WESENTLICHEN EINEM BEREITS ZUGELASSENEN ARZNEIMITTEL GLEICHEN

- a) Anträge, die auf Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a) Ziffer i) beruhen (im Wesentlichen gleichende Arzneimittel), müssen die unter Modul 1, 2 und 3 von Teil I dieses Anhangs beschriebenen Angaben enthalten, vorausgesetzt der Antragsteller hat die Zustimmung des Inhabers der Originalzulassung erhalten, auf den Inhalt von dessen Modul 4 und 5 Bezug zu nehmen.
- b) Anträge, die auf Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a) Ziffer iii) beruhen (im Wesentlichen gleichende Arzneimittel, d.h. Generika) müssen die in Modul 1, 2 und 3 von Teil I dieses Anhangs beschriebenen Angaben sowie Angaben enthalten, die die Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz zu dem Originalarzneimittel belegen, sofern dieses kein biologisches Arzneimittel ist (siehe Teil II, Absatz 4: Im Wesentlichen gleiche biologische Arzneimittel).

Bei diesen Arzneimitteln müssen die präklinischen/klinischen Überblicke/Zusammenfassungen insbesondere auf folgende Elemente abstellen:

- die Begründung für den Anspruch auf die wesentliche Gleichheit ,
- eine Zusammenstellung der auftretenden Verunreinigungen in Chargen des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) und des Fertigarzneimittels (sowie gegebenenfalls die während der Lagerung auftretenden Zersetzungprodukte), wie sie für das Arzneimittel angegeben werden, das in Verkehr gebracht werden soll, sowie die Bewertung dieser Verunreinigungen,
- eine Bewertung der Bioäquivalenzstudien bzw. eine Begründung, warum keine Studien entsprechend der Leitlinie zur „Untersuchung der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz“ durchgeführt wurden,
- eine aktuelle Aufstellung der Veröffentlichungen, die zu diesem Stoff und seiner gegenwärtigen Anwendung erschienen sind. Es ist zulässig, Artikel aus Peer-Review-Zeitschriften zu diesem Zweck zu kommentieren,
- jede Behauptung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die nicht anhand der Eigenschaften des Arzneimittels und/oder seiner therapeutischen Gruppe erkennbar oder daraus ableitbar ist, muss in den präklinischen/klinischen Übersichten/Zusammenfassungen erörtert und durch erschienene Veröffentlichungen und/oder zusätzliche Studien belegt werden,
- sofern zutreffend, müssen vom Antragsteller ergänzende Daten vorgelegt werden, die die Gleichwertigkeit in Bezug auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit unterschiedlicher Salze, Ester oder Derivate eines zugelassenen Wirkstoffs belegen, wenn er die wesentliche Gleichheit mit diesem betreffenden Wirkstoff behauptet.

3. UNTER BESONDEREN UMSTÄNDEN FORDERLICHE ZUSÄTZLICHE ANGABEN

Enthält der Wirkstoff eines im Wesentlichen gleichen Arzneimittels die gleiche therapeutisch wirksame Komponente wie das zugelassene Originalarzneimittel, jedoch in Verbindung mit einem anderen Salz/Ester/Derivatkomplex , ist anhand von Belegen nachzuweisen, dass es zu keiner Änderung in der Pharmakokinetik der therapeutisch wirksamen Komponente, der Pharmakodynamik und/oder der Toxizität kommt, die zur Änderung des Unbedenklichkeits-/Wirksamkeitsprofil führen könnte. Ist dies nicht der Fall, so gilt diese Verbindung als neuer Wirkstoff.

Ist ein Arzneimittel für eine andere therapeutische Anwendung bestimmt, liegt es in einer anderen Darreichungsform vor oder soll es auf anderen Wegen, in anderen Dosen oder einer anderen Dosierung verabreicht werden, so sind die Ergebnisse entsprechender toxikologischer und pharmakologischer Versuche und/oder klinischer Prüfungen vorzulegen.

4. BIOLOGISCHE ARZNEIMITTEL, DIE IM WESENTLICHEN EINEM BEREITS ZUGELASSENEN ARZNEIMITTEL GLEICHEN

Die Bestimmungen von Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a) Ziffer iii) reichen gegebenenfalls für biologische Arzneimittel nicht aus. Gestatten die Angaben, die für sich im Wesentlichen gleiche Arzneimittel (Generika) erforderlich sind, einen solchen Nachweis jedoch nicht für zwei biologische Arzneimittel, sind zusätzliche Angaben, insbesondere das toxikologische und klinische Profil, vorzulegen.

Stellt ein unabhängiger Antragsteller einen Zulassungsantrag für ein biologisches Arzneimittel im Sinne von Teil I Nummer 3.2 dieses Anhangs und verweist dabei nach Ablauf der Schutzfrist der Zulassungsdaten auf ein Originalarzneimittel, für welches in der Gemeinschaft bereits eine Zulassung erteilt wurde, so gilt Folgendes:

- Die bereitzustellenden Angaben dürfen sich nicht auf die Module 1, 2 und 3 (pharmazeutische, chemische und biologische Daten) beschränken, sondern müssen durch Daten zur Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit ergänzt werden. Die Art und Menge der zusätzlichen Daten (d. h. toxikologische und weitere präklinische und sachdienliche klinische Daten) sind je nach Einzelfall entsprechend den einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien festzulegen.
- Wegen der Verschiedenartigkeit der biologischen Arzneimittel ist von der zuständigen Behörde unter Berücksichtigung der spezifischen Merkmale jedes einzelnen Arzneimittels festzulegen, welche der in Modul 4 und 5 vorgesehenen Studien erforderlich sind.

Die allgemeinen Grundsätze, die anzuwenden sind, sind Gegenstand eines von der Agentur veröffentlichten Leitfadens, der die Merkmale des betreffenden biologischen Arzneimittels berücksichtigt. Hat das zugelassene Originalarzneimittel mehr als eine Indikation, so sind Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des diesem angeblich gleichen Arzneimittels zu begründen oder, falls erforderlich, für jede der behaupteten Indikationen einzeln nachzuweisen.

5. FIXE KOMBINATIONEN

Anträge, die auf Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe b) beruhen, beziehen sich auf neue Arzneimittel, die aus mindestens zwei Wirkstoffen bestehen, welche bisher als feste Kombination nicht als Arzneimittel zugelassen waren.

Bei solchen Anträgen ist ein vollständiges Dossier (Modul 1 bis 5) für die feste Kombination als Arzneimittel einzureichen. Gegebenenfalls sind Angaben zu den Herstellungsstandorten und zur Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien vorzulegen.

6. UNTERLAGEN BEI ANTRÄGEN UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN

Kann ein Antragsteller, wie in Artikel 22 vorgesehen, nachweisen, dass er keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann, weil

- die Indikationen, für die das betreffende Arzneimittel bestimmt ist, so selten vorkommen, dass dem Antragsteller billigerweise nicht zugemutet werden kann, die vollständigen Angaben vorzulegen,
- beim jeweiligen Stand der Wissenschaft es nicht möglich ist, vollständige Auskünfte zu erteilen, oder
- die allgemein anerkannten Grundsätze des ärztlichen Berufsethos es nicht gestatten, diese Angaben zu beschaffen,

kann unter bestimmten spezifischen Auflagen eine Zulassung erteilt werden.

Diese Auflagen können Folgendes umfassen:

- der Antragsteller führt innerhalb eines von der zuständigen Behörde festgelegten Zeitraums ein festgelegtes Versuchsprogramm durch, dessen Ergebnisse die Grundlage einer Neubeurteilung des Nutzen/Risikoprofils bilden;
- das Arzneimittel darf nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden; gegebenenfalls darf es nur unter strenger ärztlicher Kontrolle, eventuell in Krankenhäusern, und im Falle radioaktiver Arzneimittel nur von dazu befugten Personen verabreicht werden;
- in der Packungsbeilage und in der für Ärzte bestimmten Information müssen diese darauf aufmerksam gemacht werden, dass für bestimmte anzugebende Bereiche noch keine ausreichenden Angaben über das betreffende Arzneimittel vorliegen.

7. GEMISCHTE ZULASSUNGSAUFLÄGE

Unter gemischten Zulassungsanträgen sind Anträge zu verstehen, bei denen das Modul 4 und/oder 5 aus einer Kombination von Berichten begrenzter präklinischer und/oder klinischer vom Antragsteller durchgeführter Studien und aus bibliografischen Unterlagen besteht. Jedes übrige Modul entspricht dem in Teil I dieses Anhangs beschriebenen Aufbau. Die zuständige Behörde entscheidet je nach Einzelfall, ob die vom Antragsteller vorgelegte Form zulässig ist.

TEIL III:

BESONDERE ARZNEIMITTEL

In diesem Teil werden für bestimmte Arzneimittel je nach deren Eigenart spezifische Anforderungen festgelegt.

1. BIOLOGISCHE ARZNEIMITTEL

1.1. **Aus Plasma gewonnene Arzneimittel**

Bei Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen werden, können für Ausgangsstoffe, die aus menschlichem Blut/Plasma gewonnen werden, abweichend von den Bestimmungen von Modul 3 die in den „Angaben über Ausgangs- und Rohstoffe“ genannten Anforderungen an das Dossier durch eine Plasma-Stammdokumentation (Plasma Master File), die gemäß dem vorliegenden Teil III bescheinigt ist, ersetzt werden.

a) **G r u n d l a g e n**

Im Sinne dieses Anhangs gilt:

- Unter einer Plasma-Stammdokumentation ist ein eigenständiges Dokument zu verstehen, das nicht Bestandteil des Dossiers des Zulassungsantrags ist und alle ausführlichen sachdienlichen Angaben zu den Eigenschaften des gesamten menschlichen Plasmas enthält, welches als Ausgangs- bzw. Rohstoff für die Herstellung von Sub-/Zwischenfraktionen sowie von Hilfsstoff- und Wirkstoffbestandteilen verwendet wird, die Teil von Arzneimitteln oder Medizinprodukten sind, die in der Richtlinie 2000/70/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. November 2000 zur Änderung der Richtlinie 93/42/EWG des Rates hinsichtlich Medizinprodukten, die stabile Derivate aus menschlichem Blut oder Blutplasma enthalten⁽¹⁾, genannt werden.
- Jedes Zentrum bzw. jede Einrichtung zur Fraktionierung/Verarbeitung von menschlichem Plasma muss die zur Plasma-Stammdokumentation gehörigen ausführlichen sachdienlichen Angaben zusammenstellen und regelmäßig aktualisieren.
- Die Plasma-Stammdokumentation ist vom Antragsteller oder vom Zulassungsinhaber bei der Agentur oder der zuständigen Behörde einzureichen. Ist der Antragsteller oder der Zulassungsinhaber nicht mit dem Inhaber der Plasma-Stammdokumentation identisch, so ist die Plasma-Stammdokumentation dem Antragsteller oder Zulassungsinhaber zwecks Einreichung bei der zuständigen Behörde zur Verfügung zu stellen. Für das Arzneimittel verantwortlich ist in jedem Fall der Antragsteller bzw. der Zulassungsinhaber.
- Die zuständige Behörde, die die Zulassung bewertet, befindet erst dann über den Antrag, wenn die Agentur die Bescheinigung erteilt hat.
- Jedes Dossier eines Zulassungsantrags, das einen aus menschlichem Plasma gewonnenen Bestandteil beinhaltet, muss auf die entsprechende Plasma-Stammdokumentation des als Ausgangs-/Rohstoff verwendeten Plasmas verweisen.

b) **I n h a l t**

Nach Artikel 109 der Richtlinie 2001/83/EG, geändert durch die Richtlinie 2002/98/EG⁽²⁾, der die Auswahl von Spendern und die Prüfung von Spenden regelt, muss die Plasma-Stammdokumentation Angaben über das als Ausgangs-/Rohstoff verwendete Plasma enthalten, und zwar insbesondere:

⁽¹⁾ ABl. L 313 vom 13.12.2000, S. 22.

⁽²⁾ ABl. L 33 vom 8.2.2003, S. 30

(1) die Herkunft des Plasmas

(i) Angaben über die Zentren und Einrichtungen, in denen die Blut-/Plasmaentnahme erfolgt, einschließlich Inspektion und Genehmigung, sowie epidemiologische Daten über durch Blut übertragbare Krankheiten;

(ii) Angaben über Zentren oder Einrichtungen, in denen die Spenden und Plasmapools getestet werden, einschließlich Inspektions- und Genehmigungsstatus;

(iii) Auswahl-/Ausschlusskriterien für Blut-/Plasmaspender;

(iv) welches System eingerichtet wurde, um den Weg jeder Spende von der Einrichtung zur Blut-/Plasmaentnahme bis hin zu den Fertigprodukten und umgekehrt nachvollziehen zu können;

(2) die Qualität und Sicherheit des Plasmas

(i) Einhaltung der Monografien des Europäischen Arzneibuchs;

(ii) Testung von Blut-/Plasmaspenden und -pools auf Krankheitserreger, einschließlich Angaben zu den Testverfahren und bei Plasmapools Validierungsdaten zu den verwendeten Tests;

(iii) technische Merkmale der Beutel für die Blut- und Plasmaentnahme, einschließlich Angaben zu den verwendeten Antikoagulans-Lösungen;

(iv) Bedingungen für Lagerung und Transport des Plasmas;

(v) Verfahren für Sperrlager und/oder eine Quarantänezeit ;

(vi) Charakterisierung des Plasmapools.

(3) das System, das zwischen dem Hersteller des aus Plasma gewonnenen Arzneimittels bzw. dem Plasmafraktionierer/-verarbeiter einerseits und den Zentren oder Einrichtungen zur Blut-/Plasmaentnahme und -testung andererseits eingerichtet wurde und in dem die Bedingungen für ihre Zusammenarbeit und ihre vereinbarten Spezifikationen festgelegt sind.

Zusätzlich muss die Plasma-Stammdokumentation eine Liste aller Arzneimittel umfassen, für die sie gilt, unabhängig davon, ob bereits eine Zulassung für sie erteilt wurde oder ob ihr Zulassungsverfahren noch andauert, darunter auch die Arzneimittel, die in Artikel 2 der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln genannt sind.

c) Evaluierung und Zertifizierung

- Für noch nicht zugelassene Arzneimittel legt der Antragsteller der zuständigen Behörde ein vollständiges Dossier vor, dem eine eigenständige Plasma-Stammdokumentation beiliegt, falls eine solche noch nicht vorliegt.
- Die Plasma-Stammdokumentation wird von der Agentur einer wissenschaftlichen und technischen Beurteilung unterzogen. Fällt die Beurteilung positiv aus, so wird eine Bescheinigung über die Einhaltung der geltenden gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften ausgestellt, der der Beurteilungsbericht beizufügen ist. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Gemeinschaft anwendbar.
- Die Plasma-Stammdokumentation ist jährlich zu aktualisieren und neu zu zertifizieren.

- Werden an einer Plasma-Stammdokumentation danach Änderungen vorgenommen, ist das Beurteilungsverfahren anzuwenden, das in der Verordnung (EG) Nr. 542/95⁽¹⁾ der Kommission über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung gemäss der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln⁽²⁾ festgelegt ist. Die Bedingungen für die Beurteilung solcher Änderungen sind in der Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 der Kommission festgelegt.
- In einem zweiten Schritt im Anschluss an die Bestimmungen der Gedankenstriche 1 bis 4 berücksichtigt die zuständige Behörde, die die Zulassung erteilen wird oder erteilt hat, die Bescheinigung, die Neubescheinigung oder Änderung der Plasma-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel.
- Abweichend von den Bestimmungen des zweiten Gedankenstrichs dieses Abschnitts (Evaluierung und Zertifizierung) gilt, falls eine Plasma-Stammdokumentation nur aus Blut/Plasma gewonnenen und lediglich für einen einzigen Mitgliedstaat zugelassenen Arzneimitteln entspricht, dass die wissenschaftliche und technische Bewertung dieser Plasma-Stammdokumentation von der zuständigen nationalen Behörde dieses Mitgliedstaats vorzunehmen ist.

1.2. Vakzine

Bei Humanimpfstoffen und abweichend von den Bestimmungen über den/die Wirkstoff(e) in Modul 3 gelten die folgenden Anforderungen, wenn sie auf der Verwendung einer Impfantigen-Stammdokumentation (Vaccine Antigen Master File) beruhen.

Das Dossier für einen Antrag auf Zulassung anderer Impfstoffe als Influenzavakzine für den Menschen muss für jedes Impfantigen, das Wirkstoff dieses Vakzins ist, eine Impfantigen-Stammdokumentation beinhalten.

a) Grundlehren

Im Sinne dieses Anhangs gilt:

- Unter einer Impfantigen-Stammdokumentation ist ein eigenständiger Teil des Dossiers eines Zulassungsantrags für einen Impfstoff zu verstehen, in dem alle sachdienlichen biologischen, pharmazeutischen und chemischen Angaben zu jedem Wirkstoff, der Bestandteil dieses Arzneimittel ist, enthalten sind. Dieser eigenständige Teil kann für einen oder für mehrere monovalente und/oder kombinierte Impfstoffe gemeinsam gelten, die vom gleichen Antragsteller oder Zulassungsinhaber eingereicht werden.
- Ein Impfstoff kann ein oder mehrere unterschiedliche Impfantigene enthalten. In einem Impfstoff sind ebenso viele Wirkstoffe wie Impfantigene vorhanden.
- Ein Kombinationsimpfstoff enthält mindestens zwei verschiedene Impfantigene, die eine oder mehrere Infektionskrankheiten verhindern sollen.
- Ein monovalenter Impfstoff ist ein Impfstoff, der ein einziges Impfantigen enthält, das eine einzige Infektionskrankheit verhindern soll.

b) Inhalt

Die Impfantigen-Stammdokumentation muss die folgenden Angaben enthalten, die dem betreffenden Abschnitt (Wirkstoff) von Modul 3 über „Qualitätsdaten“, wie in Teil I dieses Anhangs beschrieben, zu entnehmen sind:

Wirkstoff

1. Allgemeine Angaben einschließlich Angaben zur Übereinstimmung mit der/den Monographie(n) des Europäischen Arzneibuchs.
2. Angaben zur Herstellung des Wirkstoffs: darunter fallen der Herstellungsprozess, die Angaben über Ausgangs- und Rohstoffe, spezifische Maßnahmen zur Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich TSE und Fremd-Agenzien sowie die Anlagen und Einrichtungen.

⁽¹⁾ ABl. L 55 vom 11.3.1995, S. 15.

⁽²⁾ ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1.

3. Charakterisierung des Wirkstoffs
4. Qualitätskontrolle des Wirkstoffs
5. Referenzstandards und -materialien
6. Behältnis und Verschlussystem des Wirkstoffs
7. Stabilität des Wirkstoffs

c) **Evaluierung und Zertifizierung**

- Für neuartige Impfstoffe, die ein neues Impfantigen enthalten, muss der Antragsteller bei einer zuständigen Behörde ein vollständiges Dossier für einen Zulassungsantrag einreichen, das alle Impfantigen-Stammdokumentationen für jedes einzelne Impfantigen, das Bestandteil des neuartigen Impfstoffs ist, enthält, falls für das einzelne Impfantigen noch keine Stammdokumentation besteht. Die Agentur nimmt eine wissenschaftliche und technische Beurteilung jeder Impfantigen-Stammdokumentation vor. Fällt die Beurteilung positiv aus, so wird für jede Impfantigen-Stammdokumentation eine Bescheinigung über die Einhaltung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften ausgestellt, der der Beurteilungsbericht beigefügt wird. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Gemeinschaft gültig.
- Die Bestimmungen des ersten Gedankenstrichs gelten ebenso für jeden Impfstoff, der aus einer neuartigen Kombination von Impfantigenen besteht, und zwar ungeachtet dessen, ob eines oder mehrere dieser Impfantigene Bestandteil von in der Gemeinschaft bereits zugelassenen Impfstoffen ist/sind.
- Inhaltliche Änderungen einer Impfantigen-Stammdokumentation für einen in der Gemeinschaft zugelassenen Impfstoff unterliegen einer wissenschaftlichen und technischen Bewertung, die die Agentur nach dem Verfahren durchführt, das in der Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 der Kommission festgelegt ist. Fällt die Bewertung positiv aus, erteilt die Agentur für die Impfantigen-Stammdokumentation eine Bescheinigung über deren Einhaltung der Gemeinschaftsvorschriften. Diese Bescheinigung ist in der gesamten Gemeinschaft anwendbar.
- Falls eine Impfantigen-Stammdokumentation einem Impfstoff entspricht, für den lediglich eine Zulassung besteht, die nicht nach einem Gemeinschaftsverfahren erteilt wurde/erteilt werden wird, und sofern der zugelassene Impfstoff Impfantigene enthält, welche nicht durch ein Gemeinschaftsverfahren bewertet wurden, gilt abweichend von den Bestimmungen der Gedankenstriche 1 bis 3, dass die wissenschaftliche und technische Bewertung dieser Impfantigen-Stammdokumentation sowie ihrer nachfolgenden Änderungen von jener zuständigen nationalen Behörde durchzuführen ist, von der die Zulassung erteilt wurde.
- In einem zweiten Schritt im Anschluss an die Bestimmungen der Gedankenstriche 1 bis 4 berücksichtigt die zuständige Behörde, die die Zulassung erteilen wird oder erteilt hat, die Bescheinigung, die Neubescheinigung oder Änderung der Plasma-Stammdokumentation für das betreffende Arzneimittel.

2. **RADIOPHARMAZEUTIKA UND IHRE VORSTUFEN**

2.1. **Radiopharmazeutika**

Für die Zwecke dieses Kapitels ist für Anträge nach Artikel 6 Absatz 2 und Artikel 9 ein vollständiges Dossier einzureichen, das folgende spezifischen Einzelheiten enthalten muss:

Modul 3

- a) Bei Kits von radioaktiven Arzneimitteln, die nach Lieferung durch den Hersteller radioaktiv markiert werden, wird jener Teil der Formulierung als Wirkstoff betrachtet, der das Radionuklid tragen oder binden soll. Die Beschreibung des Herstellungsverfahrens muss auch Einzelheiten über die Herstellung des Kits und Einzelheiten der empfohlenen Endverarbeitung zur Herstellung des radioaktiven Arzneimittels enthalten. Die erforderlichen Spezifikationen des Radionuklids sind gegebenenfalls im Einklang mit den allgemeinen Monografie oder den spezifischen Monografien des Europäischen Arzneibuchs zu beschreiben. Darauf hinaus sind alle für die radioaktive Markierung notwendigen Bestandteile anzugeben. Auch die Struktur der radioaktiv markierten Verbindung ist zu beschreiben.

Für Radionuklide müssen die entsprechenden nuklearen Reaktionen erörtert werden.

In einem Generator sind sowohl Mutter- als auch Tochterradiotonuklide als Wirkstoffe zu betrachten.

- b) Es sind ausführliche Angaben zur Art des Radionuklids, der Identität des Isotops, zu wahrscheinlichen Verunreinigungen, zum Träger, der Verwendung und der spezifischen Aktivität zu machen.
- c) Zu den Ausgangsstoffen gehören auch Bestrahlungs-Targetmaterial.
- d) Es sind Aussagen zur chemischen/radiochemischen Reinheit und ihrem Zusammenhang mit der biologischen Verteilung vorzulegen.
- e) Es sind die Radionuklid-Reinheit, die radiochemische Reinheit und die spezifische Aktivität zu beschreiben.
- f) Für Generatoren sind Einzelheiten über die Untersuchungen mit Mutter- und Tochterradiotonukliden erforderlich. Für Generator-Eluate sind Untersuchungen für Mutter-Radionuklide und für andere Komponenten des Generatorsystems vorzulegen.
- g) Die Anforderung, den Gehalt an Wirkstoffen als Masse der aktiven Einheiten anzugeben, gilt nur für Kits von radioaktiven Arzneimitteln. Für Radionuklide ist die Radioaktivität in Becquerel zu einem bestimmten Datum und, falls erforderlich, zu einer bestimmten Zeit unter Verweis auf die Zeitzone anzugeben. Die Art der emittierten Strahlung ist anzugeben.
- h) Für Kits von radioaktiven Arzneimitteln müssen die Spezifikationen des Fertigarzneimittels Tests über die Wirkung der Arzneimittel nach radioaktiver Markierung enthalten. Geeignete Kontrollen der radioaktiv markierten Verbindung hinsichtlich ihrer radiochemischen und radionukliden Reinheit müssen beschrieben sein. Jedes für die radioaktive Markierung wesentliche Material ist zu identifizieren und zu prüfen.
- i) Für Radionuklidgeneratoren, Radionuklidkits und radioaktiv markierte Arzneimittel sind Angaben zur Stabilität bzw. Haltbarkeit zu machen. Die Haltbarkeit von radioaktiven Arzneimitteln in Mehrdosen-Behältnissen während der Anwendung ist zu dokumentieren.

Modul 4

Es ist bekannt, dass mit einer Strahlendosis toxische Wirkungen verbunden sein können. Bei diagnostischer Anwendung ist dies eine Folge der Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln; bei therapeutischer Anwendung ist es die erwünschte Wirkung. Die Bewertung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von radioaktiven Arzneimitteln muss daher die Anforderungen an die Arzneimittel und Aspekte der Strahlendosimetrie einbeziehen. Die Strahlenexposition von Organen/Geweben ist zu dokumentieren. Schätzwerte der absorbierten Strahlendosis sind nach einem spezifizierten international anerkannten System über einen besonderen Verabreichungsweg zu berechnen.

Modul 5

Die Ergebnisse der klinischen Prüfungen sind vorzulegen, anderenfalls ist dies in den klinischen Übersichten zu begründen.

2.2. **Vorstufen von Radiopharmazeutika zum Zweck der radioaktiven Markierung**

Im spezifischen Fall einer Radiopharmazeutika-Vorstufe, die nur zum Zweck der radioaktiven Markierung bestimmt ist, muss das Hauptziel darin bestehen, Angaben zu den möglichen Folgen einer zu niedrigen radioaktiven Markierungsausbeute oder einer In-vivo-Dissoziation des radioaktiv markierten Produkts zu machen, d. h. zu Fragen hinsichtlich der Wirkung von freien Radionukliden im Patienten. Ferner ist es erforderlich, einschlägige Angaben zur berufsbedingten Gefährdung vorzulegen, d. h. zur Strahlenexposition des Krankenhauspersonals und der Umwelt.

Es sind insbesondere die folgenden Angaben vorzulegen:

Modul 3

Die Bestimmungen von Modul 3 gelten gegebenenfalls für die Registrierung von Radiopharmazeutika-Vorstufen entsprechend vorstehender Definition (Buchstaben a bis i).

Modul 4

Was die Toxizität bei einmaliger und bei wiederholter Verabreichung angeht, so sind die Ergebnisse von Studien vorzulegen, welche in Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die gute Laborpraxis durchgeführt wurden, die in der Richtlinie 87/18/EWG und der Richtlinie 88/320/EWG des Rates festgelegt sind; andernfalls ist dies zu begründen.

Mutagenitätsstudien für das Radionuklid gelten in diesem besonderen Fall nicht als hilfreich.

Es sind Informationen zur chemischen Toxizität und Entsorgung des betreffenden „kalten“ Nuklids vorzulegen.

Modul 5

Aus klinischen Studien gewonnene klinische Daten, die die Vorstufe selbst verwenden, gelten im spezifischen Fall einer Radiopharmazeutika-Vorstufe, die nur für den Zweck der radioaktiven Markierung bestimmt ist, nicht als relevant.

Es sind jedoch Informationen vorzulegen, die den klinischen Nutzen der Radiopharmazeutika-Vorstufe nachweisen, wenn diese an die entsprechenden Trägermoleküle gebunden ist.

3. HOMÖOPATHISCHE ARZNEIMITTEL

In diesem Abschnitt werden die spezifischen Bestimmungen zur Anwendung der Module 3 und 4 bei homöopathischen Arzneimitteln, wie in Artikel 1 Absatz 5 definiert, ausgeführt.

Modul 3

Die Bestimmungen von Modul 3 gelten für die Unterlagen, die gemäß Artikel 15 für die vereinfachte Registrierung von in Artikel 14 Absatz 1 genannten homöopathischen Arzneimitteln sowie für die Zulassung weiterer in Artikel 16 Absatz 1 genannter homöopathischer Arzneimittel eingereicht wurden, mit den nachstehend aufgeführten Änderungen.

a) Terminologie

Die lateinische Bezeichnung der im Dossier des Zulassungsantrags beschriebenen homöopathischen Ursubstanz muss mit der lateinischen Bezeichnung des Europäischen Arzneibuchs oder — sollte diese darin fehlen — eines amtlichen Arzneibuchs eines Mitgliedstaates übereinstimmen. Gegebenenfalls ist anzugeben, welche traditionelle(n) Benennung(en) in jedem Mitgliedstaat verwendet wird/werden.

b) Kontrolle der Ausgangsstoffe

Die dem Antrag beigefügten Angaben und Unterlagen zu den Ausgangsstoffen, d. h. zu allen verwendeten Stoffen, einschließlich der Rohstoffe und Zwischenprodukte bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigarzneimittel verarbeitet werden soll, sind durch zusätzliche Daten zum homöopathischen Präparat zu ergänzen.

Die allgemeinen Qualitätsanforderungen gelten für sämtliche Ausgangs- und Rohstoffe sowie für alle Zwischenschritte des Herstellungsprozesses bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigarzneimittel verarbeitet werden soll. Wenn möglich ist die Zusammensetzung quantitativ zu bestimmen, wenn sie toxische Bestandteile enthält und wenn sich die Qualität der endgültigen Verdünnung aufgrund des hohen Verdünnungsgrades nicht kontrollieren lässt. Jeder Herstellungs-Schritt von den Ausgangsstoffen bis hin zur endgültigen Verdünnung, die in dem Fertigarzneimittel verarbeitet werden soll, ist vollständig zu beschreiben.

Falls dazu auch Verdünnungen gehören, sollten diese Verdünnungsschritte in Übereinstimmung mit den homöopathischen Herstellungsverfahren erfolgen, die in der einschlägigen Monografie des Europäischen Arzneibuchs bzw. andernfalls in einem offiziellen Arzneibuch eines Mitgliedstaates festgelegt sind.

c) Kontrollprüfungen des Fertigarzneimittels

Für homöopathische Fertigarzneimittel gelten die allgemeinen Qualitätsanforderungen; etwaige Abweichungen sind vom Antragsteller hinreichend zu begründen.

Die Identität und der Gehalt aller toxikologisch relevanten Bestandteile sind zu bestimmen. Lässt sich begründen, dass eine Identitäts-/Gehaltsbestimmung aller toxikologisch relevanten Bestandteile z. B. wegen ihrer Verdünnung im Fertigarzneimittel nicht möglich ist, so ist die Qualität durch eine vollständige Validierung des Herstellungs- und Verdünnungsprozesses nachzuweisen.

d) Haltbarkeitsprüfungen

Die Haltbarkeit des Fertigarzneimittels ist nachzuweisen. Haltbarkeitsdaten der homöopathischen Ursubstanzen sind in der Regel auch auf daraus gewonnene Verdünnungen/Verreibungen übertragbar. Ist aufgrund des Verdünnungsgrades keine Identitätsbestimmung bzw. kein Gehaltsnachweis möglich, dann können die Haltbarkeitsdaten der pharmazeutischen Darreichungsform berücksichtigt werden.

Modul 4

Die Bestimmungen von Modul 4 gelten zusammen mit den nachstehend genannten Spezifikationen für die vereinfachte Registrierung der in Artikel 14 Absatz 1 genannten homöopathischen Arzneimittel.

Das Fehlen von Information ist zu begründen; z. B. ist darzulegen, warum ein annehmbarer Unbedenklichkeitsgrad angenommen werden kann, obwohl manche Untersuchungen fehlen.

4. PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL

Für Anträge auf Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln ist ein vollständiges Dossier vorzulegen, das die nachstehend aufgeführten spezifischen Einzelangaben enthält.

Modul 3

Für die Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln gelten die Bestimmungen von Modul 3 einschließlich der Bestimmungen für die Übereinstimmung mit den Monografien des Europäischen Arzneibuchs. Dabei ist der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zum Zeitpunkt der Antragstellung zu berücksichtigen.

Es sind folgende für pflanzliche Arzneimittel spezifische Aspekte zu beachten:

(1) Pflanzliche Stoffe und Zubereitungen

Im Sinne dieses Anhang entsprechen die Begriffe „pflanzliche Stoffe und Zubereitungen“ den Begriffen „Pflanzliche Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen“ in der Definition des Europäischen Arzneibuchs.

In Bezug auf die Nomenklatur des pflanzlichen Stoffs sind der binomiale wissenschaftliche Name der Pflanze (Gattung, Art, Sorte und Autor) und gegebenenfalls der Chemotyp sowie die Pflanzenteile, die Definition des pflanzlichen Stoffs, weitere Benennungen (Synonyme, die in anderen Arzneibüchern genannt werden) und die Laborcodenummer anzugeben.

In Bezug auf die Nomenklatur der pflanzlichen Zubereitung sind der binomiale wissenschaftliche Name der Pflanze (Gattung, Art, Sorte und Autor) und gegebenenfalls der Chemotyp sowie die Pflanzenteile, die Definition der pflanzlichen Zubereitung, das Verhältnis des pflanzlichen Stoffs zur pflanzlichen Zubereitung, das/die Lösungsmittel für die Extraktion, weitere Benennungen (Synonyme, die in anderen Arzneibüchern genannt werden) und die Laborcodenummer anzugeben.

Zur Dokumentierung des Abschnitts über die Struktur des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) ist die physikalische Form sowie eine Beschreibung der wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe oder der Leitsubstanzen (Summenformel, relative Molekularmasse, Strukturformel, einschließlich der relativen und absoluten Stereochemie) und weiterer Bestandteile anzugeben.

Zur Dokumentierung des Abschnitts über den Hersteller des pflanzlichen Stoffes sind der Name, die Anschrift und die Verantwortlichkeit jedes Zulieferers, einschließlich der Subunternehmer, und alle an der Herstellung/Gewinnung und Prüfung des pflanzlichen Stoffs beteiligten Standorte oder Anlagen, sofern zutreffend, anzugeben.

Zur Dokumentierung des Abschnitts über den Hersteller der pflanzlichen Zubereitung sind der Name, die Anschrift und die Verantwortlichkeit jedes Zulieferers, einschließlich der Subunternehmer, und alle an der Herstellung und Prüfung der pflanzlichen Zubereitung beteiligten Standorte oder Anlagen anzugeben.

In Bezug auf die Beschreibung des Herstellungsprozesses für den pflanzlichen Stoff und der Prozesskontrollen sind Angaben zu machen, die die Erzeugung und Gewinnung der Pflanze, einschließlich der geografischen Herkunft der Arzneipflanze, ihres Anbaus, der Ernte, Trocknung und der Lagerbedingungen angemessen beschreiben.

In Bezug auf die Beschreibung des Herstellungsprozesses für die pflanzliche Zubereitung und der Prozesskontrollen sind Angaben zu machen, die den Herstellungsprozess der pflanzlichen Zubereitung, einschließlich der Verarbeitung, der Lösungsmittel und Reagenzien, der Reinigungsschritte und der Standardisierung angemessen beschreiben.

In Bezug auf die Entwicklung des Herstellungsprozesses ist eine kurze Zusammenfassung vorzulegen, in der die Entwicklung des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) beschreiben wird, wobei der vorgeschlagene Verabreichungsweg und die Verwendung zu berücksichtigen sind. Die Ergebnisse eines Vergleichs der phyto-chemischen Zusammensetzung des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en), die in unterstützenden bibliografischen Unterlagen verwendet wurden, mit jener des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en), die als Wirkstoff(e) in dem Arzneimittel enthalten sind, dessen Zulassung beantragt wird, sind gegebenenfalls zu erörtern.

In Bezug auf die Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale des pflanzlichen Stoffs sind Angaben zur botanischen, makroskopischen, mikroskopischen und phyto-chemischen Charakterisierung sowie, falls erforderlich, zur biologischen Aktivität vorzulegen.

In Bezug auf die Erläuterung der Struktur und anderer Merkmale der pflanzlichen Zubereitung sind Angaben zur phyto- und physikalisch-chemischen Charakterisierung sowie, falls erforderlich, zur biologischen Aktivität vorzulegen.

Es sind die Spezifikationen für den/die pflanzlichen Stoff(e) bzw. die pflanzliche(n) Zubereitung(en) vorzulegen.

Es sind die Analyseverfahren zur Prüfung des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitungen vorzulegen.

In Bezug auf die Validierung der Analyseverfahren sind analytische Validierungsdaten, einschließlich Versuchsdaten über die zur Prüfung des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitungen verwendeten Analyseverfahren, vorzulegen.

In Bezug auf die Chargenanalysen sind eine Beschreibung der Chargen und die Ergebnisse der Chargenanalysen des pflanzlichen Stoffs (der pflanzlichen Stoffe) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) einschließlich jener für Stoffe des Arzneibuchs, vorzulegen.

Die Spezifikationen für den/die pflanzlichen Stoff(e) bzw. die pflanzliche(n) Zubereitung(en) sind zu begründen.

Es sind Angaben zu den Referenzstandards oder -materialien vorzulegen, die für die Prüfung des/der pflanzlichen Stoffe(s) bzw. der pflanzlichen Zubereitung(en) verwendet werden.

Ist ein pflanzlicher Stoff oder eine pflanzliche Zubereitung Gegenstand einer Monografie, kann der Antragsteller ein von der Europäischen Direktion für Arzneimittelqualität ausgestelltes Eignungszertifikat beantragen.

(2) Pflanzliche Arzneimittel

In Bezug auf die Entwicklung der Formulierung ist eine kurze Zusammenfassung vorzulegen, in der die Entwicklung des pflanzlichen Arzneimittels beschrieben wird, wobei der vorgeschlagene Verabreichungsweg und die Verwendung zu berücksichtigen sind. Die Ergebnisse eines Vergleichs der phyto-chemischen Zusammensetzung der Arzneimittel, die in unterstützenden bibliografischen Unterlagen verwendet wurden, mit jener des pflanzlichen Arzneimittels, dessen Zulassung beantragt wird, sind gegebenenfalls zu erörtern.

5. ARZNEIMITTEL FÜR SELTENE LEIDEN (ORPHAN DRUGS)

- Handelt es sich um ein entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 ausgewiesenes Arzneimittel für seltene Leiden, können die allgemeinen Bestimmungen von Teil II Nummer 6 (außergewöhnliche Umstände) gelten. Der Antragsteller muss in den präklinischen und klinischen Zusammenfassungen begründen, warum er keine vollständigen Angaben vorlegen kann, und er muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis des betreffenden Arzneimittels für seltene Leiden begründen.
- Macht ein Antragsteller zur Zulassung eines Arzneimittels für selten Leiden die Bestimmungen von Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer ii sowie von Teil II-1 dieses Anhangs (allgemeine medizinische Verwendung) geltend, kann die systematische und dokumentierte Verwendung des betreffenden Stoffes ausnahmsweise auf die Verwendung dieses Stoffes gemäß den Bestimmungen von Artikel 5 dieser Richtlinie hinweisen.

TEIL IV:

ARZNEIMITTEL FÜR NEUARTIGE THERAPIEN

Arzneimittel für neuartige Therapien beruhen auf Herstellungsverfahren, in deren Mittelpunkt verschiedene durch Gentransfer erzeugte Biomoleküle stehen, und/oder auf biologischen zu therapeutischen Zwecken veränderten Zellen als Wirkstoffe oder Wirkstoffbestandteile.

Für solche Arzneimittel muss der Zulassungsantrag die in Teil I dieses Anhangs beschriebenen Anforderungen an die Form erfüllen.

Es gelten die Module 1 bis 5. Bei der absichtlichen Freisetzung von GVO in die Umwelt ist auf das Verbleiben von GVO im Behältnis und auf die mögliche Replikation und/oder Veränderung der GVO nach ihrer Freisetzung in die Umwelt zu achten. Die Angaben zu den Umweltrisiken sollten im Anhang zu Modul 1 gemacht werden.

1. GENTHERPEUTIKA (HUMAN UND XENOGEN)

Ein Gentherapeutikum im Sinne dieses Anhangs ist ein Arzneimittel, bei dem durch eine Reihe von Verarbeitungsgängen der (in vivo oder ex vivo erfolgenden) Transfer eines prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Gens (d. h. eines Stücks Nukleinsäure) in menschliche oder tierische Zellen und dessen anschließende Expression in vivo bewirkt werden sollen. Der Gentransfer erfordert ein Expressionssystem, das in einem Darreichungssystem, einem sogenannten Vektor, enthalten ist, der viralen aber auch nicht-viralen Ursprungs sein kann. Der Vektor kann auch in einer menschlichen oder tierischen Zelle enthalten sein.

1.1. Diversität der Gentherapeutika

a) Gentherapeutika auf Basis allogener oder xenogener Zellen:

Der Vektor ist vor seinem Transfer in die Zielzellen gebrauchsfertig eingelagert.

Die Zellen wurden zuvor gewonnen und können als Zellbank (Gewinnung oder Aufbau aus Primärzellen) mit begrenzter Lebensdauer verarbeitet werden.

Die durch den Vektor genetisch veränderten Zellen stellen einen Wirkstoff dar.

Um das Fertigarzneimittel zu erhalten, können sich noch weitere Schritte anschließen. Ein derartiges Arzneimittel ist im Wesentlichen dazu bestimmt, einer bestimmten Anzahl von Patienten verabreicht zu werden.

b) Gentherapeutika, die autologe menschliche Zellen verwenden:

Der Wirkstoff ist eine Charge eines gebrauchsfertigen Vektors, der bis zu seinem Transfer in die autologen Zellen gelagert wird.

Um das Fertigarzneimittel zu erhalten, können sich noch weitere Schritte anschließen.

Für die Zubereitung dieser Arzneimittel werden Zellen von einem einzelnen Patienten gewonnen. Anschließend werden diese Zellen unter Verwendung eines gebrauchsfertigen Vektors genetisch verändert, der die geeigneten Gene enthält, welche im Vorfeld vorbereitet wurden und den Wirkstoff darstellen. Die Zubereitung wird dem Patienten wieder injiziert und ist definitionsgemäß nur für einen einzigen Patienten bestimmt. Der gesamte Herstellungsprozess von der Entnahme der Zellen aus dem Körper des Patienten bis zu ihrer Wiederinjektion ist als ein Vorgang zu betrachten.

c) Verabreichung von gebrauchsfertigen Vektoren mit eingebautem (prophylaktischem, diagnostischem oder therapeutischem) genetischen Material:

Der Wirkstoff besteht aus einer Charge des gebrauchsfertigen Vektors.

Um das Fertigarzneimittel zu erhalten, können sich noch weitere Schritte anschließen. Diese Art von Arzneimittel ist dazu bestimmt, mehreren Patienten verabreicht zu werden.

Der Transfer des genetischen Materials kann erfolgen, indem der gebrauchsfertige Vektor den Empfängern direkt injiziert wird.

1.2. Besondere Anforderungen zu Modul 3

Gentherapeutika umfassen:

- nackte Nukleinsäuren,
- komplexe Nukleinsäuren oder nicht-virale Vektoren,
- virale Vektoren,
- genetisch veränderte Zellen.

Wie bei anderen Arzneimitteln auch lassen sich die drei Kernelemente des Herstellungsprozesses unterscheiden, und zwar:

- die Ausgangsstoffe: Materialien, aus denen der Wirkstoff hergestellt wird, wie z. B. das betreffende Gen, Expressionsplasmide, Zellbanken und Virenbestände oder nicht-virale Vektoren;
- der Wirkstoff: ein rekombinanter Vektor, Virus, nackte oder komplexe Plasmide, virenerzeugende Zellen, Zellen, die *in vitro* genetisch verändert wurden;
- das Fertigarzneimittel: in seiner Formulierung im endgültigen unmittelbaren Behältnis vorliegender Wirkstoff, wie er für den vorgesehenen medizinischen Verwendungszweck bestimmt ist. Je nach Art des Gentherapeutikums können der Verabreichungsweg und die Anwendungsbedingungen eine *ex vivo*-Behandlung der dem Patienten entnommenen Zellen erfordern (siehe Nummer 1.1.b).

Besonderes Augenmerk ist auf die folgenden Punkte zu richten:

- a) Es sind Angaben zu den relevanten Merkmalen des Gentherapeutikums zu machen, u. a. zu seiner Expression in der Zielzellpopulation. Ferner sind Angaben zu Herkunft, Aufbau, Charakterisierung und Überprüfung der kodierenden Gensequenz, einschließlich ihrer Integrität und Stabilität vorzulegen. Außerdem sind Angaben über die vollständige Sequenz der neben dem therapeutischen Gen vorhandenen übrigen Gene, die Regulationselemente und das Vektorgestell zu machen.
- b) Es sind Angaben zur Charakterisierung des Vektors vorzulegen, der verwendet wird, um das Gen zu übertragen und einzuschleusen. Dazu gehören stets auch seine physikalisch-chemischen und/oder biologischen/immunologischen Merkmale.

Bei Arzneimitteln, bei denen ein Mikroorganismus (Bakterium oder Virus) verwendet wird, um den Gentransfer zu erleichtern (biologischer Gentransfer), sind Daten zur Pathogenese des Elternstammes und seines Tropismus für spezifische Gewebe- und Zelltypen sowie zur Zellzyklusabhängigkeit der Interaktion vorzulegen.

Bei Arzneimitteln, bei denen nicht-biologische Mittel zur Erleichterung des Gentransfers verwendet werden, sind die physikalisch-chemischen Eigenschaften jedes einzelnen Bestandteils für sich genommen und in Kombination miteinander anzugeben.

- c) Die Grundsätze für Aufbau und Behandlung von Zellbank- oder Saatgutsystemen sowie für ihre Charakterisierung gelten gegebenenfalls ebenso für Gentransfer-Arzneimittel.
- d) Die Herkunft der Wirtszellen des rekombinanten Vektors ist anzugeben.

Es sind die Merkmale des menschlichen Spenders, wie Alter, Geschlecht, Ergebnisse mikrobiologischer und viralier Tests, Ausschlusskriterien und Herkunftsland zu dokumentieren.

Bei Zellen tierischen Ursprungs sind ausführliche Angaben zu folgenden Punkten zu machen:

- Bezug der Tiere,
- Zucht und Haltung der Tiere,
- genetisch veränderte Tiere (Verfahren zur Erzeugung, Charakterisierung der transgenen Zellen, Art des eingesetzten oder herausgeschnittenen Gens),
- Maßnahmen zur Verhinderung und Überwachung von Infektionen der Spendertiere,
- Prüfung auf Krankheitserreger,
- Produktionsanlagen,
- Kontrolle von Ausgangs- und Rohstoffen.

Die Beschreibung der Zellentnahmemethode, darunter auch des Entnahmorts, Gewebetyps, Operationsverfahrens, des Transports, der Lagerung und der Rückverfolgbarkeit, sowie von während der Entnahme durchgeführten Kontrollen ist zu dokumentieren.

e) Die Bewertung der viralen Unbedenklichkeit sowie die Verfolgbarkeit der Arzneimittel vom Spender bis zum Fertigarzneimittel machen einen wesentlichen Teil der vorzulegenden Dokumentation aus. So muss beispielsweise ausgeschlossen sein, dass Bestände nicht replikationsfähiger viraler Vektoren replikationsfähige virale Vektoren enthalten.

2. SOMATISCHE ZELLTHERAPEUTIKA (HUMAN UND ENOGEN)

Im Sinne dieses Anhangs ist unter somatischer Zelltherapie die Verwendung von autologen (vom Patienten selbst stammenden), allogenem (von einem anderen Menschen stammenden) oder xenogenen (von Tieren stammenden) lebenden Körperzellen am Menschen zu verstehen, deren biologische Eigenschaften durch eine Bearbeitung so verändert wurden, dass auf metabolischem, pharmakologischem und immunologischem Weg eine therapeutische, diagnostische oder präventive Wirkung erzielt wird. Die Bearbeitung besteht u. a. in der Expansion oder Aktivierung von autologen Zellpopulationen ex vivo (z. B. adoptive Immuntherapie), der Verwendung allogener und xenogener Zellen in Verbindung mit ex vivo oder auch in vivo eingesetzten Medizinprodukten (Mikrokapseln, implantierbare Matrizes/Gerüste, auch nicht biologisch abbaubar).

Besondere Anforderungen zu Modul 3 für Zelltherapeutika

Somatische Zelltherapeutika umfassen:

- Zellen, die bearbeitet wurden, um ihre immunologischen, metabolischen oder sonstigen Funktionseigenschaften in qualitativer oder quantitativer Hinsicht zu verändern,
- Zellen, die sortiert, selektiert und manipuliert wurden und anschließend einem Herstellungsverfahren unterzogen wurden, um das Fertigarzneimittel zu erhalten,
- Zellen, die manipuliert und mit nicht-zellulären Komponenten (z. B. biologischen oder inerten Matrizes bzw. Medizinprodukten) kombiniert wurden und im Fertigarzneimittel die bezeichnete Hauptwirkung entfalten,
- autologe Zellderivate, die unter spezifischen Kulturbedingungen *in vitro* exprimiert werden,
- genetisch veränderte oder auf andere Weise dahingehend manipulierte Zellen, dass sie zuvor nicht exprimierte, homologe oder nicht homologe Funktionseigenschaften exprimieren.

Der gesamte Herstellungsprozess von der Entnahme der Zellen aus dem Körper des Patienten bis zu ihrer Re-Injektion ist als ein Vorgang zu betrachten.

Wie bei anderen Arzneimitteln auch, lassen sich die drei Kernelemente im Herstellungsprozess unterscheiden, und zwar:

- die Ausgangsstoffe: Materialien, aus denen der Wirkstoff hergestellt wird, d. h. Organe, Gewebe, Körperflüssigkeiten oder Zellen,
- der Wirkstoff: manipulierte Zellen, Zelllysate, proliferierende Zellen und Zellen, die in Verbindung mit inerten Matrizes und Medizinprodukten verwendet werden,
- das Fertigarzneimittel: in seiner Formulierung im endgültigen unmittelbaren Behältnis vorliegender Wirkstoff, wie er für den vorgesehenen medizinischen Verwendungszweck bestimmt ist.

a) Allgemeine Angaben zu dem/den Wirkstoff(en)

Die Wirkstoffe von Zelltherapeutika bestehen aus Zellen, die infolge ihrer Verarbeitung *in vitro* prophylaktische, diagnostische oder therapeutische Eigenschaften aufweisen, die sie in physiologischer und biologischer Hinsicht von den ursprünglichen Zellen unterscheiden.

In diesem Abschnitt ist zu beschreiben, um welche Arten von Zellen und Kulturen es sich handelt. Es ist zu dokumentieren, aus welchen Geweben, Organen oder biologischen Flüssigkeiten die Zellen gewonnen werden, ob sie autologen, allogenem oder xenogenen Ursprungs sind und woher sie geografisch stammen. Es sind ausführliche Angaben zur Entnahme und Aufarbeitung der Zellen und zu ihrer Lagerung vor der Weiterbearbeitung zu machen. Bei allogenen Zellen ist der ersten Phase des Prozesses, der Auswahl der Spender, besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Es ist anzugeben, auf welche Weise die Zellen, die als Wirkstoff verwendet werden, manipuliert wurden und welche physiologische Funktion sie haben.

b) Angaben zu den Ausgangsstoffen des/der Wirkstoffe(s)

1. Menschliche Körperzellen

Zelltherapeutika aus menschlichen Körperzellen werden aus einer bestimmten Anzahl (einem Pool) lebensfähiger Zellen erzeugt, die durch einen Herstellungsprozess gewonnen werden, dessen Ausgangspunkt entweder einem Menschen entnommene Organe oder Gewebe oder ein genau festgelegtes Zellbanksystem ist, innerhalb dessen kontinuierliche Zelllinien den Zellpool bilden. Im Sinne dieses Kapitels ist unter dem Wirkstoff der Saatgutpool menschlicher Zellen und unter dem Fertigarzneimittel der Saatgutpool menschlicher Zellen in der Formulierung für den beabsichtigten medizinischen Verwendungszweck zu verstehen.

Die Ausgangsstoffe und jeder Schritt des Herstellungsprozesses sowie die virale Unbedenklichkeit sind vollständig zu dokumentieren.

(1) Organe, Gewebe, Körperflüssigkeiten und Zellen menschlichen Ursprungs

Es sind die Merkmale des menschlichen Spenders, wie Alter, Geschlecht, mikrobiologischer Status, Ausschlusskriterien und Herkunftsland zu dokumentieren.

Die Beschreibung der Stichprobenentnahme, darunter auch des Entnahmorts, des Gewebetyps, des Operationsverfahrens, der Zusammenführung, des Transport, der Lagerung und der Rückverfolgbarkeit, sowie von dabei durchgeführten Kontrollen ist zu dokumentieren.

(2) Zellbanksysteme

Für die Herstellung und die Qualitätskontrolle von Zellbanksystemen gelten die einschlägigen Anforderungen von Teil I. Zellbanksysteme kommen im wesentlichen für allogene und xenogene Zellen in Frage.

(3) Hilfsstoffe und unterstützende Medizinprodukte

Es sind Angaben über die verwendeten Rohstoffe (wie Zytokine, Wachstumsfaktoren, Kulturmedien) und über eventuell verwendete unterstützende Produkte wie Zellsortierer, bioverträgliche Polymere, Matrices, Fasern und Globuli hinsichtlich ihrer Bioverträglichkeit und Funktionalität sowie zu ihrem Infektionsrisiko zu machen.

2. Tierische Körperzellen (xenogen)

Es sind ausführliche Angaben zu folgenden Punkten zu machen:

- Bezug der Tiere,
- Zucht und Haltung der Tiere,
- genetisch veränderte Tiere (Verfahren zur Erzeugung, Charakterisierung der transgenen Zellen, Art des eingefügten oder herausgeschnittenen Gens),
- Maßnahmen zur Verhinderung und Überwachung von Infektionen der Spendertiere,
- Prüfung auf Krankheitserreger, u. a. vertikal übertragene Mikroorganismen (auch endogene Retroviren)
- Produktionsanlagen,
- Zellbanksysteme
- Kontrolle von Ausgangs- und Rohstoffen.

a) Angaben zum Herstellungsprozess des/der Wirkstoffe(s) und des Fertigarzneimittels

Die einzelnen Schritte des Herstellungsprozesses wie Dissoziation des Organs/Gewebes, Auswahl der betreffenden Zellpopulation, In-vitro-Zellkultur, Zelltransformation durch physikalisch-chemische Agenzien oder Gentransfer, sind zu dokumentieren.

b) Charakterisierung des/der Wirkstoffe(s)

Es sind alle Informationen zur Charakterisierung der betreffenden Zellpopulation hinsichtlich ihrer Identität (Spenderart, Zytogenetik, morphologische Analyse), ihrer Reinheit (mikrobielle Fremd-Agenzien und zelluläre Kontaminierung), ihrer Potenz (festgelegte biologische Aktivität) und ihrer Eignung für den medizinischen Verwendungszweck (Karyologie- und Tumorigenitätstests) vorzulegen.

c) Pharmazeutische Entwicklung des Fertigarzneimittels

Neben Angaben zum verwendeten spezifischen Verabreichungsweg (intravenöse Infusion, Injektion in situ, Transplantationschirurgie) sind auch Angaben zur möglichen Verwendung unterstützender Medizinprodukte (Bioverträgliche Polymere, Matrices, Fasern, Globuli) hinsichtlich deren Bioverträglichkeit und Wirkungsdauer zu machen.

d) Rückverfolgbarkeit

Es ist ein ausführliches Flussdiagramm vorzulegen, das die Rückverfolgbarkeit vom Fertigarzneimittel bis zum Spender sicherstellt.

3. BESONDERE ANFORDERUNGEN ZU MODUL 4 UND 5 BEI GEN- UND ZELLTHERAPEUTIKA (HUMAN UND XENOGEN)

3.1. **Modul 4**

Im Falle der Arzneimittel für Gen- und Zelltherapien wird anerkannt, dass die in Modul 4 wiedergegebenen üblichen Anforderungen an präklinische Prüfungen von Arzneimitteln nicht immer zweckmäßig sind, was durch die einzigartigen und vielfältigen strukturellen und biologischen Eigenschaften der betreffenden Arzneimittel, einschließlich ihrer ausgeprägten Artenspezifität, Subjektspezifität, immunologischen Abgrenzungen und Unterschiede bei der pleiotropen Reaktion, bedingt ist.

Die Rationale, die der präklinischen Entwicklung zugrunde liegt, und die Kriterien, anhand deren die betreffenden Tierarten und Modelle ausgewählt wurden, sind in Modul 2 angemessen wiederzugeben.

Es kann erforderlich sein, neue Tiermodelle zu identifizieren oder zu entwickeln, um die Extrapolierung spezifischer Erkenntnisse über funktionelle Endpunkte und Toxizität auf die In-vivo-Aktivität des Arzneimittels beim Menschen zu unterstützen. Die wissenschaftliche Begründung für den Einsatz dieser Krankheitsmodelle beim Tier zum Beleg der Unbedenklichkeit und als Konzeptionsnachweis für die Wirksamkeit ist vorzulegen.

3.2. **Modul 5**

Die Wirksamkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien ist, wie unter Modul 5 beschrieben, nachzuweisen. Im Falle mancher Arzneimittel und Indikationen können jedoch herkömmliche klinische Prüfungen möglicherweise nicht durchführbar sein. Etwaige Abweichungen von den bestehenden Leitlinien sind in Modul 2 zu begründen.

Die klinische Entwicklung von Arzneimitteln für neuartige Therapien weist einige Besonderheiten auf, da die Wirkstoffe sehr komplex und instabil sind. Aufgrund von Fragen der Lebensfähigkeit, der Vermehrung, der Migration und der Differenzierung der Zellen (somatische Zelltherapie) sowie aufgrund der besonderen klinischen Gegebenheiten, unter denen die Arzneimittel verwendet werden, oder wegen ihrer besonderen Wirkungsweise durch Genexpression (somatische Gentherapie) sind dafür besondere Erwägungen erforderlich.

In einem Antrag auf Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien ist auch auf die besondere Gefährdung einzugehen, die aufgrund einer möglichen Kontaminierung durch Krankheitserreger mit solchen Arzneimitteln einhergeht. Besonderes Augenmerk ist einerseits auf die frühen Entwicklungsphasen, einschließlich der Auswahl der Spender bei Zelltherapeutika, und andererseits auf die therapeutische Intervention als Ganzes, einschließlich des angemessenen Umgangs mit dem Arzneimittel und seiner Verabreichung, zu richten.

Des Weiteren sollte Modul 5 des Antrags, soweit zutreffend, Daten über die Maßnahmen zur Überwachung und Kontrolle der Funktionen und der Entwicklung von lebenden Zellen im Behältnis, zur Verhinderung einer Übertragung von Krankheitserregern in das Behältnis und zur Minimierung etwaiger Risiken für die öffentliche Gesundheit enthalten.

3.2.1. *Studien über die Pharmakologie und Wirksamkeit beim Menschen*

Pharmakologiestudien beim Menschen sollten Informationen über die erwartete Wirkungsweise, die auf begründeten Endpunkten beruhende erwartete Wirksamkeit, die biologische Verteilung, die geeignete Dosis, zeitliche Planung und Methode der Verabreichung oder die Verwendungsmodalitäten liefern, die bei Wirksamkeitsstudien wünschenswert sind.

Herkömmliche Pharmakokinetikstudien sind für manche Arzneimittel für neuartige Therapien möglicherweise nicht relevant. Studien an freiwilligen gesunden Probanden sind manchmal nicht machbar und die Festlegung der Dosis und Kinetik in den klinischen Prüfungen wird dann schwierig. Es ist allerdings erforderlich, die Verteilung und das Verhalten des Arzneimittels in vivo, einschließlich der Zellproliferation und der Langzeitfunktion sowie des Umfangs, der Verteilung des Genprodukts und der Dauer der gewünschten Genexpression zu untersuchen. Es sind geeignete Prüfungen zu verwenden und erforderlichenfalls zu entwickeln, um das Zellprodukt oder die Zelle, die das gewünschte Gen im menschlichen Körper exprimieren, zu verfolgen und die Funktion der verabreichten oder transfizierten Zellen zu überwachen.

Die Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien muss auch eine sorgfältige Beschreibung und Evaluierung des Therapieverfahrens als Ganzes umfassen, einschließlich besonderer Verabreichungswege (wie beispielsweise Ex-vivo-Transfektion von Zellen, In-vitro-Manipulation oder Verwendung von Interventionstechniken) und der Prüfung möglicherweise damit verbundener Sondermaßnahmen (einschließlich immun-suppressiver, antiviraler oder zytotoxischer Behandlungen).

Das gesamte Verfahren ist in klinischen Prüfungen zu testen und in der Produktinformation zu beschreiben.

3.2.2. *Unbedenklichkeit*

Fragen zur Unbedenklichkeit, die sich aus der Immunantwort auf die Arzneimittel oder auf die exprimierten Proteine, aus einer immunologisch bedingten Abstoßung, aus einer immunologisch bedingten Suppression und aus dem Versagen immunisolierender Vorrichtungen ergeben, sind zu erörtern.

Bestimmte Arzneimittel für neuartige Gen- und Zelltherapien (z. B. xenogene Zelltherapeutika und manche Gentransfer-Arzneimittel) können replikationsfähige und infektiöse Erreger enthalten. Der Patient muss während der Vor- und Nachgenehmigungsphase möglicherweise auf Infektionen und/oder ihre Folgeerkrankungen überwacht werden, und in diese Überwachung müssen auch Personen einbezogen werden, die mit dem Patienten in engen Kontakt kommen, einschließlich des medizinischen Personals.

Die Gefahr einer Kontaminierung mit potenziell übertragbaren Erregern lässt sich bei der Verwendung bestimmter Zelltherapeutika und Gentherapeutika nicht vollständig ausschließen. Sie lässt sich jedoch durch geeignete Maßnahmen, wie in Modul 3 beschrieben, minimieren.

Die im Produktionsprozess enthaltenen Maßnahmen müssen durch begleitete Prüfverfahren, Verfahren der Qualitätskontrolle und geeignete Überwachungsmethoden ergänzt werden, die unter Modul 5 zu beschreiben sind.

Unter Umständen muss die Verwendung bestimmter Zelltherapeutika für neuartige Therapien vorübergehend oder dauerhaft auf medizinische Einrichtungen beschränkt bleiben, die nachweislich über die Fachkenntnisse und Ausrüstung für eine angemessene, die Sicherheit der Patienten gewährleistende Nachbetreuung verfügen. Ähnliches kann bei bestimmten Gentherapeutika, bei denen die Gefahr replikationsfähiger Krankheitserreger besteht, notwendig sein.

Gegebenenfalls sind auch die Aspekte der Langzeitüberwachung hinsichtlich einer Entwicklung von Spätkomplikationen im Antrag aufzugreifen und zu erörtern.

Der Antragsteller muss gegebenenfalls einen ausführlichen Plan für ein Risikomanagement vorlegen, der die klinischen Daten und die Labordaten des Patienten, epidemiologische Daten und gegebenenfalls Archivdaten der Gewebeproben von Spender und Empfänger erfasst. Ein solches System ist erforderlich, um die Rückverfolgbarkeit des Arzneimittels und eine rasche Reaktion auf verdächtige Muster unerwünschter Ereignisse zu gewährleisten.

4. SPEZIFISCHE ERKLÄRUNG ZU ARZNEIMITTELN FÜR DIE XENOTRANSPLANTATION

Im Sinne dieses Anhangs ist unter Xenotransplantation jedes Verfahren zu verstehen, das die Transplantation, Implantation oder Infusion entweder von lebendem Gewebe oder lebenden Organen, die Tieren entnommen werden, oder von menschlichen Körperflüssigkeiten, Zellen, Geweben oder Organen, die ex vivo mit lebenden nicht-menschlichen Zellen, Geweben oder Organen in Kontakt gebracht wurden, umfasst.

Besonderes Augenmerk ist auf die Ausgangsstoffe zu richten.

Diesbezüglich sind nach spezifischen Leitfäden ausführliche Angaben zu folgenden Punkten zu machen:

- Bezug der Tiere,
- Zucht und Haltung der Tiere,
- genetisch veränderte Tiere (Verfahren zur Erzeugung, Charakterisierung der transgenen Zellen, Art des eingefügten oder entfernten Gens (Knock-out-Gen)),
- Maßnahmen zur Verhinderung und Überwachung von Infektionen der Spendertiere,
- Prüfung auf Krankheitserreger,
- Produktionsanlagen,
- Kontrolle der Ausgangs- und Rohstoffe,
- Rückverfolgbarkeit.“